

William J. Marshall
Marta Lapsley
Andrew P. Day
Ruth M. Ayling

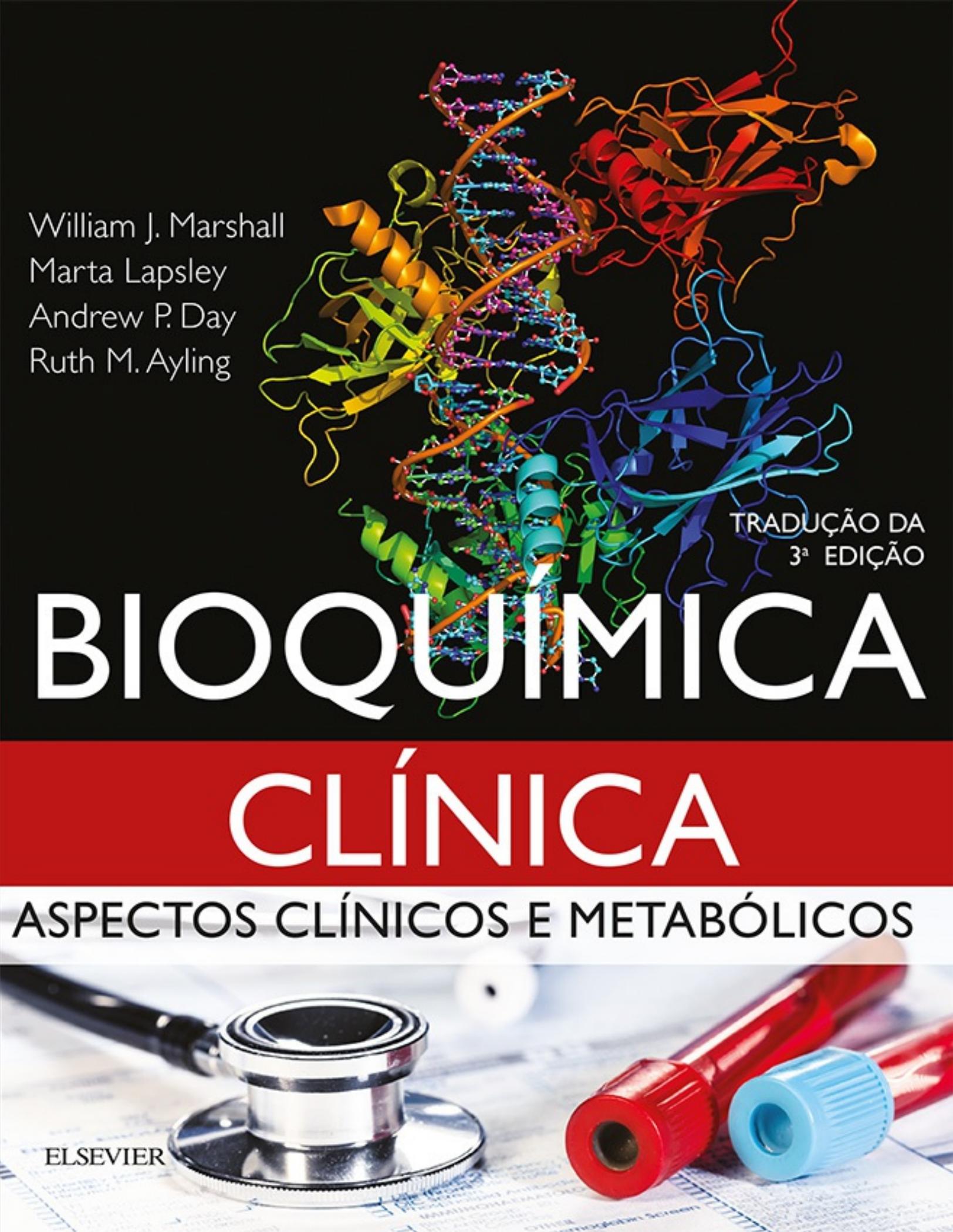
TRADUÇÃO DA
3ª EDIÇÃO

BIOQUÍMICA

CLÍNICA

ASPECTOS CLÍNICOS E METABÓLICOS

ELSEVIER



BIOQUÍMICA CLÍNICA

Aspectos clínicos e metabólicos

TERCEIRA EDIÇÃO

EDITADA POR

**William J. Marshall MA PhD MSc MB BS FRCP
FRCPath FRCP Edin FRSC FSB FLS**

Consultant Clinical Biochemist and Clinical Director of Pathology, The London Clinic;
Emeritus Reader in Clinical Biochemistry,
King's College London,
London, UK

Marta Lapsley MB BCh BAO MD FRCPath

Consultant Chemical Pathologist,
Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust,
London, UK;
Honorary Senior Lecturer in Clinical Endocrinology and Nutrition, University of Surrey,
Surrey, UK

Andrew P. Day MA MSc MB BS FRCPath

Consultant Chemical Pathologist,
Weston Area Health Trust and University Hospitals Bristol Foundation Trust; Honorary Senior Clinical Lecturer in
Chemical Pathology,
University of Bristol,
Bristol, UK

Ruth M. Ayling BSc MB BS MSc PhD FRCP FRCPath

Consultant Chemical Pathologist,
Derriford Hospital,
Plymouth, UK

ELSEVIER

© 2016 Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-8276-4

ISBN versão eletrônica: 978-85-352-8277-1

CLINICAL BIOCHEMISTRY METABOLIC AND CLINICAL ASPECTS, 3rd EDITION

Copyright © 2014 Elsevier Limited. All rights reserved.

First edition 1995

Second edition 2008

Third edition 2014

This translation of Clinical Biochemistry Metabolic and Clinical Aspects, 3rd Edition, by William J. Marshall, Marta Lapsley, Andrew P. Day and Ruth M. Ayling was undertaken by Elsevier Editora Ltda and is published by arrangement with Elsevier Limited.

Esta tradução de Clinical Biochemistry Metabolic and Clinical Aspects, 3rd Edition, de William J. Marshall, Marta Lapsley, Andrew P. Day e Ruth M. Ayling, foi produzida por Elsevier Editora Ltda e publicada em conjunto com Elsevier Limited.
ISBN: 978-0-7020-5140-1

Capa

Studio Cream Crackers

Editoração Eletrônica

Arte & Ideia

Desenvolvimento de eBook

Loope – design e publicações digitais | www.loope.com.br

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

NOTA

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as

contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

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

B514

3 ed.

Bioquímica clínica : aspectos clínicos e metabólicos / William J. Marshall, Marta Lapsley, Andrew P. Day, Ruth M. Ayling ; tradução Fabrizio Grandi ...[et al.]. – 3 .ed. – Rio de Janeiro : Elsevier, 2016.

il. ; 27 cm

Tradução de: Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects

Inclui índice

ISBN 978-85-352-8276-4

1. Bioquímica clínica. I. Marshall, William J. II. Lapsley, Marta. III. Day, Andrew P. IV. Ayling, Ruth M. V. Grandi, Fabrizio.

15-29172 CDD: 612.015 CDU: 612.015

Tradução e Revisão Científica

COORDENAÇÃO DA REVISÃO CIENTÍFICA

Thomaz A. A. Rocha e Silva

Biólogo e Mestre em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)
Doutor em Biologia Celular e Estrutural e Pós Doutor em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)

REVISÃO CIENTÍFICA

Fabiana Henrique Machado (Capítulos 7, 8, 12, 19, 25, 36, 37 e 38)

Biomédica graduada pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Doutora em Ciências pelo Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)
Professora Assistente do Departamento de Ciências Fisiológicas da FCMSCSP

Tatiana Rosado Rosenstock (Capítulos 4, 5, 6, 13, 16, 28, 33, 35, 40, 41)

Biomédica graduada pela Unifesp
Mestre em Ciências pelo Departamento de Farmacologia da Unifesp
Doutora em Ciências pelo Departamento de Farmacologia da Unifesp
Pós-Doutora pelo Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC), Universidade de Coimbra, Portugal
Pós-Doutora pelo Departamento de Engenharia Biológica, Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, MA, Estados Unidos
Pós-Doutora pelo Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia (CEDEME) da Unifesp
Professora Assistente do Departamento de Ciências Fisiológicas da FCMSCSP

Thomaz A. A. Rocha e Silva (Capítulos 1 a 6, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 20 a 24, 26, 27, 29 a 32, 34, 39, 40, 42, 43 e Índice)

Wagner Ricardo Montor (Capítulo 10)

Farmacêutico-Bioquímico graduado pela USP
Doutor em Ciências pelo Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da USP
Pós-Doutor pelo Departamento de Química Biológica e Farmacologia Molecular da Faculdade de Medicina de Harvard
Professor Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas da FCMSCSP

TRADUÇÃO

Ariadiny de Lima Caetano (Capítulos 11 e 24)

Mestre em Ciências da Saúde pela FCMSCSP
Doutora em Ciências da Saúde pela FCMSCSP
Pós doutorado em Farmacologia pela USP
Biotécnica graduada na FCMSCSP

Camila Nogueira Alves Bezerra (Capítulo 35)

Graduada em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp)
Mestre em Ciências pelo Departamento de Fisiopatologia Experimental da Faculdade de Medicina da USP
Especialista em Laboratório pelo Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Carolina Dagli Hernandez (Capítulo 25)

Farmacêutica-Bioquímica graduada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

Erika Maria Terra (Capítulo 37)

Mestre em Clínica Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Unesp
Doutora em Clínica Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Unesp Jaboticabal
Professora do Centro Universitário Central Paulista (UNICEP) de São Carlos, SP

Fabiana Henrique Machado (Capítulo 19)

Fabrizio Grandi (Capítulos 26, 30, 32, 33, 34, 36 e 38)

Médico veterinário patologista graduado pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP
Mestre em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp
Doutor em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp

Felicia Peterson Cavalher (Capítulos 14 e 17)

Mestre em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente - A.C. Camargo Cancer Center
Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) pelo Instituto de Química da USP

Jacyara Maria Brito Macedo (Capítulos 28 e 29)

Mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos pela Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
PhD em Genética pelo Departamento de Genética da Universidade de Leeds, Inglaterra
Professora Associada do Departamento de Bioquímica do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Laura Segismundo Coelho (Capítulo 22 e 27).

Bacharel em Ciências Biológicas, Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM)
Licenciada em Ciências Biológicas pela UPM
Mestre em Ciências da Saúde pelo Departamento de Ciências Fisiológicas da FCMSCSP
Doutoranda em Ciências da Saúde pelo Departamento de Ciências Fisiológicas da FCMSCSP

Manoel Giffoni da Silveira Neto (Capítulos 1 a 4)

Tradutor

Marcio Luis Acencio (Capítulos 42, 43 e 44)

Bacharel em Ciências Biológicas (Modalidade Médica) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Mestre em Biotecnologia pela USP
Doutor em Ciências Biológicas (Genética) pelo Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) da Unesp
Pós-doutorando vinculado ao Programa de
Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada do IBB/Unesp

Natália Mendes Schöwe (Capítulos 15, 18 e 21)

Bacharel em Gerontologia pela Escola de Artes, Ciências e Humanidades da USP
Mestre em Farmacologia pelo Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP
Doutoranda em Farmacologia pelo Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Priscila Pedra Mendonça ([Capítulo 31](#))

Mestre em Ciência pelo Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade da USP
Médica Veterinária do Serviço de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Universidade Paulista (UNIP)
Médica Veterinária no Serviço de Oncologia do Serviço Veterinário Gratuito da Associação de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais (ANCLIVEPA), São Paulo
Médica Veterinária no Serviço de Oncologia do Centro de Cuidados e Especialidades Médicas Animal Care Ipiranga

Silvia Spada ([Capítulos 5 a 9, 13 e 40](#))

Bacharel em Letras pela Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo (FFLCH-USP)
Certificada em tradução por Curso Extracurricular de Prática de Tradução da FFLCH-USP

Sueli Toledo Basile ([Capítulo 12](#))

Tradutora

Tatiana Dagli Hernandez ([Capítulo 39](#))

Graduada em Farmácia-Bioquímica pela USP

Tatiana Ferreira Robaina ([Índice](#))

Doutora em Ciências (Microbiologia) pela UFRJ
Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Especialista em Estomatologia pela UFRJ
Cirurgiã-Dentista graduada na Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Tatiana Rosado Rosenstock ([Capítulo 16](#))

Theri Leica Degaki ([Capítulo 41](#))

Farmacêutica-Bioquímica graduada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP
Doutora e Pós-doutora em Ciências pelo Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular do Instituto de Química da USP

Thomaz A. A. Rocha e Silva ([Capítulos 20 e 23](#))

Wagner Ricardo Montor ([Capítulo 10](#))

Sumário

Capa
Folha de rosto
Copyright
Tradução e Revisão Científica
Coordenação da Revisão Científica
Revisão Científica
Tradução
Prefácio
Colaboradores
1. Uso de dados bioquímicos na medicina clínica
Introdução
Tipos específicos de exames bioquímicos
Diagnóstico
Conduta
Avaliação da gravidade da doença
Prognóstico
Monitoramento do progresso da doença
Rastreamento
Rastreamento populacional
Rastreamento seletivo
Rastreamento individual
Outros usos dos estudos bioquímicos
Conclusão
2. Aquisição e interpretação de dados bioquímicos
Introdução
A requisição do exame
Fatores que afetam o resultado dos exames
Fatores pré-analíticos
Fatores técnicos
Fatores biológicos
Fatores endógenos
Fatores analíticos
Fatores pós-analíticos
Interpretação dos resultados
Normal e anormal
O significado de normal
Valores de referência
Problemas com intervalos de referência
Comparação dos resultados observados com limites de referência
Comparação com resultados de valores anteriores

O valor preditivo dos exames

Introdução

Definições

Exemplo

Prevalência e valor preditivo

Aplicações práticas do modelo de valor preditivo

Curvas operativas características do receptor

Razões de probabilidade

Conclusão

Agradecimentos

3. Aspectos de qualidade da medicina laboratorial

Introdução

O que é qualidade

Padrões de qualidade

Garantia de qualidade

Regulação dos laboratórios

Sistemas de gestão de qualidade

Equipe

Instalações e ambiente

Sistemas de informação

Avaliação e auditorias

Indicadores de qualidade clínica

Efetividade clínica

Principais indicadores de Performance

Gestão de demanda

Bioquímica clínica baseada em evidências

Exames laboratoriais remotos

Conclusão

4. Sódio, água e potássio

Fisiologia

Introdução

Fluido extracelular e sódio

Controle renal da saída de sódio

Apetite por sódio

Fluido intracelular e água

Controle da excreção de água renal

Controle da ingestão de água

Fluido extracelular, fluido intracelular e potássio

Distribuição de potássio no fluido extracelular e intracelular

Controle renal da excreção de potássio

Distúrbios do metabolismo do sódio

Deficiência de sódio

Apresentação clínica

Causas da deficiência de sódio

Investigação laboratorial de deficiência de sódio

Acompanhamento da deficiência de sódio

Excesso de sódio

Apresentação clínica

Causas do excesso de sódio

Estudos laboratoriais do excesso de sódio

Acompanhamento de excesso de sódio

Distúrbios do metabolismo da água

Poliúria

Poliúria primária com polidipsia secundária

Gravidez e poliúria

Poliúria secundária à polidipsia primária

Estudos laboratoriais e tratamento da poliúria

Acompanhamento da Poliúria

Poliúria noturna

Estudos laboratoriais e tratamento de poliúria noturna

Hipernatremia

Deficiência de água com sede

Deficiência de água sem sede

Acompanhamento da hipernatremia

Hiponatremia

Hiponatremia dilucional aguda

Hiponatremia dilucional crônica

Hiponatremia com baixa carga osmótica

Desperdício cerebral de sal

Estudos laboratoriais da hiponatremia

Acompanhamento da hiponatremia

Distúrbios do metabolismo do potássio

Hipocaliemia

Causas da hipocaliemia

Estudo laboratorial da hipocaliemia

Acompanhamento da hipocaliemia

Hipercaliemia

Causas da hipercaliemia

Estudos laboratoriais de hipercaliemia

Acompanhamento da hipercaliemia

Conclusão

Apêndice 4.1 – Fórmulas

(a) Estimativa da redução no volume de ECF pelo aumento nos hematócritos (HCT) quando não há perda de sangue

(b) Estimativa do déficit de sódio em pacientes com hiponatremia hipovolêmica

(c) Estimativa do déficit de água na hipernatremia

(d) Estimativa da depressão de sódio esperada na hiponatremia induzida por hiperglicemia

Referência

(e) Cálculo da osmolalidade do soro

Referência

(f) Cálculo da brecha osmolal

(g) Estimativa de sódio necessário na intoxicação aguda de água

(h) Cálculo do gradiente transtubular de potássio

Referência

Apêndice 4.2 – Exames da função dinâmica

(a) Exame de privação de água

Notas
Exame de vasopressina
Interpretação
Referência
(b) Infusão hipertônica de salina
Preparação antes da infusão
Protocolo da infusão
Notas
Referência
(c) Exame da carga de água
Interpretação
Referência
5. Homeostase do íon hidrogênio e oxigenação tecidual e seus distúrbios
Introdução
O papel fisiológico do íon hidrogênio
Definições
Homeostase do íon hidrogênio
Tamponamento
Bicarbonato
Fosfato
Hemoglobina
Outras proteínas
Amônia
Turnover do íon hidrogênio
Produção de íons hidrogênio
Dióxido de carbono
Metabolismo incompleto de glicose: metabolismo de glicólise e lactato
Metabolismo incompleto de triglicérides: cetogênese
Oxidação completa de glicose e triglicérides
Metabolismo do aminoácido
Excreção de íons hidrogênio
Dióxido de carbono
íons hidrogênio
Resumo
A avaliação do estado ácido-base
Avaliação clínica
Avaliação laboratorial
Concentração de íons hidrogênio e PCO_2
Variáveis derivadas
Anion gap
Outras investigações
Distúrbios da homeostase do íon hidrogênio
Introdução
Acidose não respiratória
Respostas compensatórias na acidose não respiratória
Características bioquímicas da acidose não respiratória
Efeito sistêmico da acidose
Tratamento da acidose não respiratória

Causas específicas de acidose não respiratória

Acidose respiratória

Respostas compensatórias na acidose respiratória

Características bioquímicas de acidose respiratória

Efeitos sistêmicos da acidose respiratória

Tratamento

Alcalose não respiratória

Compensação da alcalose não respiratória

Características bioquímicas da alcalose não respiratória

Efeitos sistêmicos da alcalose

Tratamento da alcalose não respiratória

Causas específicas da alcalose não respiratória

Alcalose respiratória

Respostas compensatórias na alcalose respiratória

Características bioquímicas da alcalose respiratória

Efeitos sistêmicos da alcalose respiratória

Tratamento

A interpretação de dados ácido-base

Distúrbios mistos da homeostase do íon hidrogênio

Oxigenação tecidual

Introdução

Função pulmonar

Ventilação alveolar

Captação de oxigênio no sangue

O papel da hemoglobina no transporte de oxigênio

Os efeitos da doença pulmonar na captação de oxigênio no sangue

Desvios

Desequilíbrio de ventilação-perfusão

Efeitos diferenciais da doença pulmonar na $PaCO_2$ e PaO_2

Transporte de oxigênio para os tecidos

Entrega do oxigênio

Captação de oxigênio

Hipóxia

Medição da entrega de oxigênio para os tecidos

Detecção de hipóxia tecidual

Tratamento da insuficiência respiratória

Conclusão

6. Cálcio, fosfato e magnésio

Metabolismo de cálcio

Papel biológico do cálcio

Distribuição de cálcio

Fluxos de cálcio

Trato gastrointestinal

Rins

Osso

Regulação do metabolismo de cálcio

Paratormônio

Vitamina D

Calcitonina
Outros hormônios
Avaliação bioquímica do metabolismo de cálcio
Cálcio plasmático
Absorção intestinal de cálcio
Cálcio urinário
Índices de turnover ósseo
Hipercalcemia
Causas de hipercalcemia
Investigação de hipercalcemia
Tratamento da hipercalcemia
Hipocalcemia
Características clínicas
Causas de hipocalcemia
Investigação de hipocalcemia
Tratamento de hipocalcemia
Metabolismo do fósforo
Distribuição de fósforo corporal
Fósforo intracelular
Homeostase do fosfato
Fosfato dietético e absorção intestinal
A reabsorção tubular renal de fosfato
Concentrações plasmáticas de fosfato
Hiperfosfatemia
Consequências da hiperfosfatemia
Abordagem diagnóstica à hiperfosfatemia
Abordagem terapêutica à hiperfosfatemia
Hipofosfatemia
Mecanismos
Consequências da hipofosfatemia
Abordagem diagnóstica à hipofosfatemia
Abordagem terapêutica à hipofosfatemia
Metabolismo de magnésio
Magnésio plasmático
Homeostase do magnésio
Hipomagnesemia
Causas
Consequências
Abordagem diagnóstica à hipomagnesemia
Abordagem terapêutica à hipomagnesemia
Hipermagnesemia
Conclusão
Apêndice 6.1: Teste de absorção de cálcio
Interpretação
Referência
Apêndice 6.2: Análise de manejo tubular de cálcio
Interpretação
Apêndice 6.3: Classificação de pseudo-hipoparatiroidismo

Análise
Interpretação
Referências
Apêndice 6.4: Estimativa de TMP/TFG
Apêndice 6.5: Teste de retenção de magnésio
Referência
Apêndice 6.6: Reabsorção tubular renal de magnésio

7. Os rins, sua função e doença renal

Anatomia

Anatomia macroscópica
Microestrutura

O glomérulo

O túbulo contorcido proximal
A alça de Henle
O túbulo contorcido distal e ducto coletor
Outras células especializadas
Vasos sanguíneos

Função renal

Fluxo sanguíneo renal e seu controle
Função glomerular
Função tubular

O túbulo contorcido proximal

A alça de Henle
O túbulo contorcido distal
O ducto coletor

Doença renal e sua apresentação

Introdução

Manifestações da doença renal
Doenças que afetam os rins
A avaliação da função renal

Introdução

Testes bioquímicos da função renal

Urínalise

Medição da taxa de filtração glomerular
Outros testes de função renal
Lesão renal aguda (insuficiência renal aguda)

Introdução

Classificação e causas
Lesão renal aguda pré-renal

Diagnóstico

Tratamento

Lesão renal aguda intrínseca

Diagnóstico

Necrose tubular aguda
Lesão renal (pós-renal) obstrutiva
Lesão renal aguda no quadro de doença renal crônica
Síndrome hepatorenal
Consequências metabólicas e tratamento da lesão renal aguda

Conduta geral
Tratamento de substituição renal
Doença renal crônica
Introdução
Etiologia e patogênese da doença renal crônica
A progressão da perda da função renal
A síndrome urêmica
Características clínicas
Distúrbios metabólicos na DRC
Distúrbios endócrinos na DRC
Atraso no crescimento
Disfunção sexual
Anormalidades tireoidianas
Anemia
Controle endócrino do equilíbrio de sal e água
Metabolismo de carboidratos e metabolismo de lipídeos

Tratamento

Conduta geral
Tratamento de substituição renal

Conclusão

Nota sobre terminologia

Agradecimentos

8. Proteinúria

Introdução

Conservação de proteína pelos rins

A parede capilar glomerular

A teoria da peneira molecular

Reabsorção tubular de proteínas

Secreção tubular de proteínas

Conteúdo normal de proteína urinária

Determinantes da excreção de proteína urinária

Idade, sexo e variação diurna

Postura

Exercício e dieta

Gravidez

Proteinúria na doença renal

Proteinúria no estadiamento e prognóstico de doença renal crônica

Proteinúria glomerular e síndrome nefrótica

Mecanismos subjacentes à proteinúria glomerular

Seletividade da proteína urinária e classificação de glomerulonefrite

Consequências fisiopatológicas de proteinúria glomerular

Proteinúria tubular

Distúrbios renais associados à proteinúria tubular

Métodos de avaliar o dano tubular

Proteinúria de origem pré-renal

Mioglobinúria e hemoglobínúria

Paraproteinemias e proteinúria de Bence Jones

Microalbuminúria como um marcador de risco

Microalbuminúria e o risco de complicações diabéticas

Risco cardiovascular

Microalbuminúria como um fator de risco em outros processos inflamatórios

Investigação clínica de proteinúria

Tiras reagentes de urina

Coleta de urina

Medição de proteína urinária

Investigação gradual de proteinúria

Agradecimento

9. Distúrbios tubulares renais e nefrolitíase

Introdução

Distúrbios tubulares renais

Introdução

Fisiologia

Anormalidades isoladas da função tubular

Glicosúria

Aminoacidúrias

Doença de Dent

Defeitos do transporte de fosfato

Acidose tubular renal

Hipouricemia renal hereditária

Defeitos tubulares generalizados (síndrome de Fanconi)

Cálculos renais

Introdução

Patogênese dos cálculos renais

Cálculos de cálcio

Cálculos relacionados à infecção

Cálculos de ácido úrico

Cálculos de cistina

Raridades diversas

Investigação dos formadores de cálculos

Tratamento

Conclusão

Agradecimento

Apêndice 9.1 – Diagnóstico da acidose tubular renal

Teste de acidificação urinária

Excreção fracionada de bicarbonato

10. Bioquímica Clínica da Nutrição

Introdução

Necessidades nutricionais

A ingestão “correta”

Energia

Carboidratos

Gordura

Proteínas

Micronutrientes

Vitaminas

Vitaminas lipossolúveis

Vitaminas hidrossolúveis

Elementos-traços

Fibras

Avaliação do status nutricional

Geral

Técnicas laboratoriais

Avaliação clínica

Avaliação dietética

Medidas antropométricas

Avaliação funcional

Avaliação laboratorial de nutrientes individuais

Energia

Proteínas

Vitaminas

Elementos-traços

Conclusão

Agradecimentos

11. Distúrbios nutricionais e seu tratamento

Introdução

Malnutrição

Desnutrição energético-proteica em crianças

Deficiência energética crônica em adultos ocidentais

Obesidade

Etiologia da obesidade

Causas secundárias da obesidade

Apetite

Controle central do apetite

Sinais periféricos do apetite

Controle da obesidade

Opções não cirúrgicas

Cirurgia bariátrica

Doenças alimentares

Anorexia nervosa

Bulimia nervosa

Dieta na etiologia da doença

Cárie dentária

Câncer

Dieta terapêutica, suplementos alimentares e nutracêuticos

Suporte nutricional

Indicações de suporte nutricional

Alimentação enteral

Nutrição parenteral

Composição de fluidos para nutrição parenteral

Complicações de suporte nutricional parenteral

Síndrome do intestino curto

Conclusão

Agradecimentos

12. Bioquímica clínica do trato gastrointestinal

Introdução
Boca e esôfago
Estômago
Helicobacter pylori
Diagnóstico de infecção por H. pylori
Secreção ácida gástrica
Gastrina
Fator intrínseco
Pâncreas
Testes de função pancreática
Testes diretos ou de função invasiva
Teste de função pancreática não invasiva
Supercrescimento bacteriano no intestino delgado
A microflora intestinal normal
Definição, causas e sintomas do supercrescimento bacteriano no intestino delgado
Diagnóstico de supercrescimento bacteriano no intestino delgado
Má digestão e má absorção
Características clínicas
Absorção de carboidratos
Carboidratos alimentares
Digestão de carboidratos
Aspectos clínicos de absorção de carboidratos
Investigação da absorção de carboidratos
Absorção de proteínas
Digestão de proteínas
Aspectos clínicos de absorção de proteínas
Investigação de absorção de proteínas
Absorção de gorduras
Digestão de triacilgliceróis
Digestão e absorção de outras gorduras
Aspectos clínicos de má absorção de gorduras
Investigação de absorção de gorduras
Permeabilidade intestinal
Testes fecais de inflamação intestinal
Calprotectina
Calprotectina na doença
Doença inflamatória do intestino
Câncer colorretal
Síndrome do intestino irritável
Tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal e pâncreas (NET)
Tumores carcinoides intestinais e a síndrome carcinoide
Tumores endócrinos pancreáticos
O abdome agudo
Introdução
Pancreatite aguda
Amilase
Lipase
Escolha do teste para pancreatite

Gravidez ectópica

Porfíria aguda

13. Avaliação da função hepática e investigação de icterícia

Introdução

Anatomia do fígado

A circulação hepática

Estrutura macroscópica

Estrutura microscópica

O ácino

Ultraestrutura

Bile, ductos biliares e drenagem biliar

Regeneração hepática

Funções fisiológicas

Metabolismo de carboidratos

Metabolismo de lipídios

Metabolismo de proteína

Síntese

Metabolismo de aminoácidos e eliminação de ureia

Biotransformação e excreção

Secreção biliar

Testes de função hepática

Metabolismo da bilirrubina e do pigmento biliar.

O significado de hiperbilirrubinemia

Testes para quantificação da bilirrubina e suas frações conjugadas e não conjugadas

Atividades enzimáticas no plasma

Fosfatase alcalina

As aminotransferases

γ -Glutamyltransferase

Glutathione S-transferase (GST)

Proteínas plasmáticas

Albumina

Tempo de protrombina e fatores de coagulação

α -Fetoproteína

α 1-Antitripsina

Transferrina

Ceruloplasmina

Reagentes de fase aguda

Imunoglobulinas

Ácidos biliares

Avaliação quantitativa da função hepática

Base farmacológica e requisitos práticos dos testes de depuração

Outros testes de função hepática

Testes séricos para fibrose hepática

Usos dos testes de função hepática

Diagnóstico diferencial de icterícia

Icterícia pré-hepática

Icterícia hepática (hepatocelular)

Icterícia pós-hepática (colestática)

As hiperbilirrubinemias herdadas

Tipos não conjugados

Tipos conjugados

Monitoramento da resposta à terapia

Icterícia neonatal

A síndrome da hepatite neonatal

Testes de função hepática anormais em pacientes assintomáticos

Bilirrubina

Fosfatase alcalina

Aminotransferases

γ -Glutamilttransferase

Testes de função hepática normais na presença de doença hepática manifesta

Papel dos testes de função hepática na avaliação prognóstica

Doença hepática crônica

Insuficiência hepática aguda

Conclusão

14. Doença hepática aguda e crônica

Classificação da doença hepática

Hepatite aguda e suas sequelas

Diagnóstico diferencial

Hepatite viral aguda

Desfecho da hepatite viral aguda

Insuficiência hepática aguda

Características laboratoriais

Critérios laboratoriais para o transplante hepático

Hepatite crônica

Diagnóstico diferencial da hepatite crônica

Hepatites virais dos tipos B e C

Álcool

Doença de Wilson

Deficiência de α 1-antitripsina

Hepatite autoimune (HAI)

Cirrose biliar primária (CBP)

Colangite esclerosante primária (CEP)

Doença hepática alcoólica

Metabolismo do etanol

A patologia do fígado na doença hepática alcoólica

Anormalidades bioquímicas

Uso de testes laboratoriais na prática clínica

O álcool e seus metabólitos

Efeitos do álcool no metabolismo das proteínas

Enzimas plasmáticas

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

O conceito de cirrose

Encefalopatia hepática

Distúrbios vasculares na cirrose

Ascite

Monitoramento do tratamento da ascite

Lesão renal aguda
A síndrome hepatorenal (SHR)
Hormônios sexuais e suas proteínas de ligação
Fisiologia e bioquímica
Alterações em homens com cirrose
Alterações da função hepática durante a gestação
Intolerância à glicose
Fármacos e o fígado
Doença neoplásica do fígado e do trato biliar
Carcinoma hepatocelular e α -fetoproteína
Nutrição parenteral
Infecções bacterianas
Distúrbios metabólicos hereditários que envolvem o fígado
Sobrecarga de ferro e hemocromatose hereditária
Doença de Wilson
Diagnóstico
Conduta em longo prazo da doença de Wilson hepática
Cirrose da infância indiana
Deficiência de α 1-antitripsina
As porfirias hepáticas
Fibrose cística
Outras doenças metabólicas hereditárias
Tirosinemia
Galactosemia
Intolerância à frutose
As esfingolipidoses e a doença de Niemann-Pick tipo C
Doenças de armazenamento de glicogênio
Transplante hepático
Avaliação pré-operatória
O período pós-operatório imediato
Seguimento intermediário
Monitoramento em longo prazo
Conclusão

15. Metabolismo da glicose e a fisiopatologia do diabetes melito
Fisiologia e fisiopatologia da homeostase da glicose
Introdução: a manutenção da normoglicemia
Transportadores de glicose
O destino da glicose intracelular e seu papel no diabetes
Insulina
Biossíntese
Secreção e farmacocinética
Alterações da síntese e secreção de insulina
Ações da insulina
O receptor de insulina
Segundos mensageiros que medeiam os efeitos da insulina
Fatores de crescimento semelhantes à insulina e seus receptores
Classificação e diagnóstico do diabetes melito
Introdução

Definições

Diabetes melito tipo 1

Introdução

Etiologia: suscetibilidade genética e possíveis cofatores ambientais

Diabetes melito tipo 2

Introdução: a heterogeneidade do diabetes tipo 2

Fatores genéticos no diabetes melito tipo 2

Defeitos glicorregulatórios no diabetes melito tipo 2

Associações ao diabetes melito tipo 2

Lipotoxicidade e glicotoxicidade

Estudos sobre prevenção do diabetes tipo 2

O papel da cirurgia bariátrica no manejo do diabetes tipo 2

Diabetes melito gestacional

Diabetes do jovem com início na maturidade (MODY)

Diabetes secundário

Associações endócrinas ao diabetes

Diabetes, nutrição e crescimento

Mecanismos de dano tecidual diabético

Introdução

Patogênese

Outros aspectos do dano tecidual diabético

Doenças associadas ao controle inadequado do diabetes

Avaliações bioquímicas em diabetes melito

Exames de glicose

Teste para cetonas

Teste oral de tolerância à glicose

Exames de controle glicêmico recente

Rastreamento para diabetes

Exames de resistência à insulina

Pesquisas

Conclusão

Agradecimentos

16. O tratamento clínico do diabetes melito

Introdução

Aspectos gerais do controle do diabetes

Nutrição

Exercício

Fim do tabagismo

Educação sobre diabetes

Controle farmacológico dos riscos cardiovasculares

Aspirina

Agentes antilipidêmicos

Hipertensão

Inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas de receptores de angiotensina II

Terapia hipoglicemiante no diabetes

Antecedentes

Utilização de insulina no diabetes tipo I

Insulina regular ou de ação curta

Análogos da insulina
Insulina de ação intermediária
Análogos da insulina pré-misturados
Análogos de insulina de ação prolongada
Regimes de dose de insulina
Infusão subcutânea contínua de insulina
Administração de insulina
Controle da glicemia no diabetes tipo 2
Metformina
Mecanismo de ação
Acidose láctica
Outros efeitos indesejáveis da metformina
As sulfonilureias (e secretagogos de insulina)
Mecanismos de ação
Efeitos adversos das sulfonilureias
Outros efeitos indesejados das sulfonilureias
Indicações e uso clínico
Meglitinidas
Efeitos adversos das meglitinidas
Análogos do receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ
Mecanismo de ação
Efeitos adversos
Análogo do peptídeo 1 semelhante ao glucagon
Mecanismo de ação
Efeitos adversos
Inibidores da dipeptidil peptidase tipo IV
Efeitos adversos dos inibidores de DPP-4
Inibidores alfa-glicosidases
Inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2)
Uso de insulina no diabetes tipo 2
Cirurgia bariátrica
Transplante pancreático
Transplante de células das ilhotas
Imunoterapia para o diabetes tipo I
Obstáculos para alcançar o controle glicêmico
Controle intenso
Hipoglicemia
Hipoglicemia associada à falência autonômica
O efeito Somogyi e o fenômeno do amanhecer
Exercícios
Álcool
Doenças intercorrentes, “dias de baixa por doença” e estresse
Complicações crônicas do diabetes
Nefropatia
Microalbuminúria
Controle
Doença em fase terminal
Neuropatia

Neuropatia sensorio-motora crônica

Neuropatia autonômica

Mononeuropatias

Os pés no diabetes

Úlceras do pé

Pé de Charcot

Retinopatia

Outras complicações

Diabetes Brittle

Acidose tubular renal do tipo 4

Emergência no diabetes

Cetoacidose diabética

Características bioquímicas

Controle

Estado hiperglicêmico hiperosmolar

Apresentação e características clínicas

Controle

Outras acidoses metabólicas

Cetoacidose alcoólica

Controle do diabetes em ambiente hospitalar

Gravidez

Conclusão

Agradecimentos

17. Hipoglicemia

Homeostase de glicose nos estados de alimentação e pós-absortivo

Hipoglicemia

A resposta neuroendócrina à hipoglicemia

Sintomas da hipoglicemia

Neuroglicopenia aguda (neurogênica)

Neuroglicopenia subaguda

Neuroglicopenia crônica

Classificação dos distúrbios hipoglicêmicos

Abordagem prática para a investigação da hipoglicemia

Avaliação da hipoglicemia em indivíduos sem diabetes melito

Investigação da hipoglicemia

Demonstração da hipoglicemia

Identificação da causa da hipoglicemia

Avaliação da hipoglicemia em pacientes com diabetes melito

Definição

Fisiopatologia e fatores de risco

Incidência

Conduta

Tratamento emergencial da hipoglicemia

Causas da hipoglicemia

Administração clandestina de agentes hipoglicemiantes (hipoglicemia factícia ou criminosa)

Tumores de células das ilhotas (insulinoma)

Quadro clínico

Diagnóstico

Localização

Tratamento

Síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não insulinoma (NIPHS)

Hipoglicemia por tumor de células não ilhotas (NICTH)

Hipoglicemia autoimune

Hipoglicemia associada a deficiência renal

Hipoglicemia associada à doença hepática

Hipoglicemia decorrente de deficiências endócrinas

Hipoglicemia induzida por fármacos

Hipoglicemia induzida por álcool

Hipoglicemia decorrente da ingestão deficiente de energia

Sepse

Hipoglicemia relacionada com o exercício

Hipoglicemia pós-prandial (reativa)

A síndrome pós-prandial

Doenças metabólicas hereditárias

Conclusão

18. Doenças hipotalâmicas, pituitárias e adrenais

Introdução

Anatomia clínica da pituitária e hipotálamo

Fisiologia do eixo hipotálamo-pituitária-orgão final

Anatomia clínica e fisiologia das adrenais

Avaliação da função normal da pituitária

Investigações de hormônios basais

Testes dinâmicos da função ACTH-adrenal

Teste de estresse insulínico

Teste de estimulação com ACTH (tetracosactida)

Outros testes

Intervalos normais de cortisol, respostas limítrofes, precisão do ensaio e reprodutibilidade do teste dinâmico

o

Avaliação da reserva de hormônio do crescimento

Teste de tolerância à insulina

Outros testes farmacológicos

Teste do exercício

Avaliação da secreção fisiológica de hormônio do crescimento

Reavaliação do status de GH em adultos jovens

Testes de liberação de hormônio

Outros testes de secreção de gonadotrofina

Teste do clomifeno

Avaliação da pulsatilidade do hormônio luteinizante

Testes dinâmicos da função da pituitária posterior

Teste de privação de água

Infusão salina hipertônica

Resumo

Esboço de protocolo para a investigação de um paciente com doença pituitária

Uma abordagem clínica para a avaliação de todo o eixo ACTH-adrenal

Monitoramento da função pituitária em estados de doença

Reavaliação após cirurgia pituitária

Monitoramento após irradiação da pituitária
Monitoramento de outros estados da doença pituitária
Outras técnicas de diagnóstico na doença pituitária
Avaliação clínica
Técnicas de imagem da pituitária
Estados de hipersecreção pituitária
Adenomas pituitários
Prolactinoma
Diagnóstico diferencial de hiperprolactinemia
Papel dos testes dinâmicos de secreção de PRL
Avaliação da função pituitária remanescente
Descrição da apresentação e conduta no prolactinoma
Monitoramento da resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos
Macroprolactinemia
Efeito gancho
Acromegalia
Diagnóstico de acromegalia
Descrição da apresentação e conduta na acromegalia
Monitoramento da resposta à terapia
Diagnóstico e diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing
Contexto clínico da síndrome de Cushing dependente de ACHT
Cortisol plasmático e concentrações de ACTH
Teste de supressão com alta dose de dexametasona
Teste do hormônio liberador de corticotrofina
Outros testes
Coleta de amostra do seio petroso para ACTH
Exames de imagem
Descrição da conduta
Reavaliação após cirurgia pituitária
Adenomas secretores de hormônio estimulador da tireoide
Adenomas secretores de gonadotrofina
Estados de deficiência hipotalâmica e pituitária
Doenças que podem levar ao hipopituitarismo generalizado
Adenomas pituitários não funcionais
Outros tumores pituitários e parasselares
Doenças inflamatórias e doenças de etiologia desconhecida
Outras doenças
Deficiência de hormônio do crescimento
Deficiência de gonadotrofina
Interpretação de concentrações incertas de testosterona
Puberdade tardia
Amenorreia hipotalâmica
Outras deficiências isoladas da pituitária anterior
Diabetes insípido
Doença adrenal
Características clínicas da doença de Addison
Hiperplasia adrenal congênita
Avaliação de incidentalomas adrenais

Monitoramento da terapia de reposição pituitária e adrenal

Conclusão

Apêndice 18.1 PROTOCOLOS DOS TESTES

Avaliação da função pituitária basal

Teste de tolerância à insulina

Teste da tetracosactida (ACTH sintético)

Teste de privação de água

Teste de tolerância à glicose para diagnóstico de acromegalia

Teste de CRH

19. Disfunção da tireoide

Introdução

Fisiologia normal da tireoide

A glândula tireoide

Ações biológicas dos hormônios da tireoide

Sínteses, armazenamento e secreção dos hormônios da tireoide

O iodo e a síntese de hormônios da tireoide

Transporte dos hormônios da tireoide na circulação sanguínea

Hipótese dos hormônios livre

A entrada dos hormônios tireoidianos nos tecidos

Deiodinação do hormônio da tireoide e regulação da produção de T3 extratireoidian

Catabolismo dos hormônios tireoidianos

A ação nuclear dos hormônios tireoidianos

Controle da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos

Mecanismo clássico de autorregulação

Outros mecanismos

Fatores extratireoidianos que podem afetar a função da tireoide

Idade

Gravidez

Doença não tireoidiana

Medicamentos

Avaliação da função da tireoide

Avaliação clínica do estado da tireoide

Testes in vitro da atividade tireoidiana e do estado do eixo pituitária-tireoide

Avaliação do hormônio estimulador da tireoide

Medidas de T4 e T3 livres

Considerações teóricas

Métodos para mensurar hormônios tireoidianos livres

Diálise de equilíbrio e ultrafiltração

Validade dos métodos comerciais para análise de hormônios livres

Nomenclatura dos testes que avaliam a concentração de hormônios tireoidianos livres

T3 e T4 totais

O uso seletivo de métodos de função tireoidiana

Interpretação dos resultados dos testes de função tireoidiana

Situações nas quais o TSH usualmente fornece a estimativa correta do estado da tireoide

Situações comuns onde os resultados de TSH podem ser falsos

Interferência do método por anticorpos endógenos heterofílicos

Gravidez

Desordens tireoidianas secundárias

Intervalo dos valores de referência e alterações significativas

Testes falsos

Teste do hormônio liberador de tireotrofina

Tireoglobulina

Subunidade α

Autoanticorpos a antígenos tireoidianos

Anticorpos contra a tireoperoxidase (TPOAc)

Anticorpos para tireoglobulina (TgAc)

Anticorpos para o receptor do hormônio estimulador tireoidiano

Anticorpos e oftalmopatia da Doença de Graves

Imagens da tireoide

Cintilografia da tireoide

Teste de descarga de perclorato

Hipertireoidismo

Características clínicas

Sistema cardiovascular

Crise tireoidiana

Sistema gastrintestinal

Sistema nervoso central e periférico

Sistema locomotor

Sistema respiratório

Cabelo e pele

O esqueleto

Os rins: balanço entre sais minerais e água

Outros sistemas endócrinos

Hipertireoidismo na velhice

Causas do hipertireoidismo

Doença de Graves

Bócio tóxico multinodular

Adenoma tóxico

Tumor da pituitária secretor que hormônio estimulador da tireoide

Outras causas de hipertireoidismo

Hipertireoidismo ou doença não tireoidiana?

Hipotireoidismo

Características clínicas

Sistema cardiovascular

Sistema gastrintestinal

Sistema nervoso periférico e central

Sistema locomotor

Sistema respiratório

Pele e cabelo

O esqueleto

Os rins: balanço entre água e minerais

Sistema reprodutor

Outros sistemas

Causas do hipotireoidismo

Mixodema primário

Pós-cirurgia e pós-radioiodo

Hipotireoidismo congênito

Tratamento com lítio

Terapia com citocinas

Iodo

Hipotireoidismo secundário

Tratamento do hipotireoidismo

Coma mixoedema

Terapia de reposição de hormônios tireoidianos

Hipotiroidismo subclínico

Tireoidite

Tireoidite produzindo hipertireoidismo

Diagnóstico e tratamento

Hipotireoidismo resultante da tireoidite de Hashimoto

Diagnóstico

Outras formas de tireoidite

Hipotireoidismo e período pós-parto

Neoplasia

Diagnóstico

Tratamento

Marcadores tumorais

Síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos

Triagem

Agradecimentos

20. Respostas metabólicas ao estresse

Introdução

A resposta ao estresse

Início da resposta ao estresse

Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (EHPA)

Cortisol

Hormônios tireoidianos

Hormônios sexuais

Hormônio de crescimento

Medula da adrenal

O estresse e os rins

Citocinas

Estresse e inflamação

Catecolaminas

Proteínas de fase aguda

Fatores de coagulação

Choque

O cuidado ao paciente em choque

Definições

Condutas

Cuidados imediatos

Suporte vital

Imunomodulação

Conclusão

21. Distúrbios da puberdade e desenvolvimento sexual

Introdução
Desenvolvimento sexual normal
Desenvolvimento puberal normal
Endocrinologia da puberdade normal
Sinais físicos da puberdade normal
Distúrbios do desenvolvimento sexual
Terminologia dos distúrbios do desenvolvimento sexual
Princípios gerais de conduta
Avaliação geral do recém-nascido com suspeita de DDS
Avaliação da genitália externa
Avaliação da anatomia interna
Investigando o recém-nascido com DDS
Investigando o adolescente com DDS
Dosagem de esteroides e sua interpretação
Hormônio antimülleriano
Fator semelhante à insulina 3
Inibinas
Teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG)
O papel do geneticista clínico
Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual
DDS XX
Distúrbios de excesso de andrógenos
DDS XY com baixa testosterona e baixas concentrações de precursores
DDS XY com baixas concentrações de testosterona e altas concentrações de precursores esteroides
DDS XY com concentrações normais de testosterona e precursores e baixas concentrações de DHT
DDS XY com concentrações normais de testosterona, precursores e DHT
Distúrbios da puberdade
Puberdade precoce
Puberdade dependente de gonadotrofina (causas centrais)
Variações da puberdade precoce
Puberdade tardia
Crescimento tardio e puberdade
Hipogonadismo hipogonadotrófico
Hipogonadismo primário
22. Função reprodutiva na mulher
Introdução
Fisiologia
Os ovários
Concentrações plasmáticas de hormônios reprodutores
Mudanças uterinas
Concepção
Hormônios reguladores da função reprodutiva
Hormônio foliculoestimulante
Hormônio Luteinizante
Gonadotrofina coriônica humana
Inibina e ativina
Prolactina
Hormônio antimülleriano

Hormônios esteroides reprodutores
Estrutura
Enzimas biossintéticas
Secreção de esteroides através do ciclo menstrual
Transporte e metabolismo do hormônio esteroide
Ações dos hormônios esteroides gonadais
Estrogênios
Progestogênios
Andrógenos
Oligo- e amenorreia
Infertilidade
Hirsutismo e virilismo
Gravidez
Introdução
Diagnóstico bioquímico da gravidez
Gonadotrofina coriônica humana
Diagnóstico da gravidez ectópica
Monitoramento bioquímico da gravidez
Aborto espontâneo
Triagem para malformação fetal
Técnicas de amostragem de tecido fetal
Biopsia vilo-coriônica
Aminocentese
Cordocentese
Monitoramento do bem-estar materno e fetal
Monitoramento fetal intraparto
Alterações bioquímicas durante a gravidez
Proteínas plasmáticas
Lipídios e lipoproteínas plasmáticas
Tolerância à glicose
Outras alterações
Trabalho de parto
Contraceção oral e terapia de reposição hormonal
Introdução
Efeitos metabólicos dos estrógenos
Efeitos metabólicos dos progestogênios
Efeitos metabólicos dos contraceptivos
Efeitos de contraceptivos hormonais no metabolismo lipídico e o risco de doença vascular
Efeitos dos contraceptivos orais na homeostase da glicose e diabetes
Outros efeitos metabólicos dos contraceptivos orais
Efeitos metabólicos de contraceptivos injetáveis
Terapia de reposição hormonal
Efeitos metabólicos na menopausa
Efeitos metabólicos da TRH
Consequências adversas da terapia de reposição hormonal
Terapia de reposição hormonal e doenças cardíacas
Terapia de reposição hormonal e osteoporose
Agradecimentos

Apêndice 22.1 – Teste de estimulação de ACTH para o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita

23. Função reprodutiva no homem

Introdução

Os testículos

Produção e ações da testosterona

Controle hipotálamo-pituitário da função testicular

Malignidade testicular

Produtos químicos desreguladores endócrinos

Avaliação da função testicular

Análise do sêmen

Análise endócrina: o eixo hipotálamo-pituitário-gonadal

Hipogonadismo masculino

Características clínicas

Hipogonadismo primário

Causas genéticas

Criptorquidismo

Hipogonadismo secundário

Causas congênitas

Causas adquiridas

Deficiências da síntese hormonal e de seus receptores

Deficiência da 5 α -redutase

Síndromes de insensibilidade a androgênios

Tratamento do hipogonadismo

Ginecomastia

Causas da ginecomastia

Investigação

Impotência

Investigação

Tratamento da impotência erétil

Apêndice 23.1: Protocolos para investigações endócrinas

(i) Teste do estímulo do hormônio liberador de gonadotrofina

(ii) Teste do clomifeno

(iii) Teste do estímulo da gonadotrofina coriônica humana

24. Doenças metabólicas hereditárias

Introdução

Apresentação clínica e fisiopatologia

Apresentação neonatal

Defeitos de síntese e degradação

Intoxicação

Distúrbios por deficiência energética

Distúrbios convulsivos

Apresentação ao desmame

Apresentação no final da infância

Apresentação na puberdade

Apresentação durante a idade adulta

Apresentação durante a gravidez

Apresentação pós-parto

Triagem para recém-nascidos

Herança
Herança autossômica recessiva
Herança autossômica dominante
Herança ligada ao X
Herança mitocondrial
Estratégias diagnósticas
Investigações laboratoriais essenciais
Gasometria
Glicemia
Amônia plasmática
Testes de função hepática
Dosagem de cetonas
Substâncias redutoras urinárias
Investigações de segunda linha
Plasma e aminoácidos urinários
Ácidos orgânicos urinários
Ácido orótico urinário
Acilcarnitina sanguínea
Lactato e piruvato sanguíneos
Glicosaminoglicanos urinários
Ácidos graxos de cadeia muito longa plasmáticos
Testes funcionais e de carga
Jejum diagnóstico
Teste de sobrecarga de alopurinol
Investigações confirmatórias
Análise enzimática: princípios gerais
Estudos complementares
Análise de mutação gênica
Diagnóstico pré natal
Conduta
Estratégias para substituir a falta de um metabólito
Fornecimento de precursor
Substituição do metabólito
Análogos sintéticos
Metabólitos alternativos
Inibidores da quebra do metabólito
Terapia de reposição enzimática
Suplementação de cofator
Transplante de órgão
Terapia gênica
Outras terapias moleculares
Estratégias para reduzir a formação de metabólitos tóxicos
Redução de carga metabólica
Bloqueio da formação de metabólitos tóxicos
Bloqueio do sítio de ação de metabólitos tóxicos
Estratégias para remover substâncias tóxicas
Fármacos
Diálise e hemofiltração

Tratamentos adicionais

Depleção de substrato

Privação de substrato

Conclusão

25. Bioquímica clínica pediátrica

Introdução

Investigação pós-natal do recém-nascido pequeno para a idade gestacional

Infecções intrauterinas

Abuso materno de drogas

Distúrbios respiratórios

Desconforto respiratório

Manejo do desconforto respiratório

Apneia do prematuro

Função renal

Hiponatremia

Hipernatremia

Íons de hidrogênio

Interpretação dos testes de função renal

Metabolismo de carboidratos

Hipoglicemia neonatal

Metabolismo de cálcio e fósforo

Distúrbios do metabolismo de cálcio e fósforo

Hipercalcemia

Hipocalcemia

Osteopenia da prematuridade

Raquitismo na infância

Atividade da fosfatase alcalina plasmática na infância

Distúrbios da função hepática

Metabolismo da bilirrubina

Hiperbilirrubinemia não conjugada: icterícia fisiológica

Hiperbilirrubinemia não conjugada: causas patológicas

Doenças hereditárias do metabolismo da bilirrubina que surgem na infância

Hiperbilirrubinemia conjugada e doença hepatocelular

Doença hepática em crianças mais velhas

Doença de Wilson

Síndrome de Reye ou doença semelhante à síndrome de Reye

26. Introdução à hematologia e à ciência transfusional

Introdução

Hematologia geral

Análise do hemograma completo

Hemoglobina

Contagem celular

Índices hematimétricos

Diferencial de leucócitos

Contagem de plaquetas

Contagem de reticulócitos

Taxa de sedimentação dos eritrócitos e viscosidade do plasma

Citometria de fluxo

Estudos hematínicos
Triagem de hemoglobinopatias
Testes para mononucleose infecciosa
Morfologia
Exame do esfregaço de sangue
Morfologia celular dos eritrócitos
Morfologia das anemias
Anemia por deficiência de ferro
Anemia megaloblástica
Anemia hemolítica autoimune
Anemia hemolítica microangiopática
Malária
Morfologia normal dos leucócitos
Morfologia anormal dos leucócitos
Doenças hematológicas malignas
Leucemia aguda
Leucemia crônica
Neoplasias mieloproliferativas
Mielodisplasia
Linfoma não Hodgkin
Hemostasia
Introdução
A cascata de coagulação
Exames laboratoriais de coagulação
Tempo de pró-trombina
Tempo de tromboplastina parcial ativada
Fibrinogênio e tempo de trombina
Concentração de dímero D
Ensaio de fatores específicos
Interpretação dos testes de coagulação
Hemofilia
Coagulação intravascular disseminada
Transfusão de sangue
Introdução
Antígenos do grupo sanguíneo
Grupo sanguíneo do sistema ABO
Grupo sanguíneo Rh
Outros grupos sanguíneos e anticorpos importantes
Testes laboratoriais de transfusão
Tipagem do grupo sanguíneo e painel de anticorpos
Painéis de identificação de anticorpo
Reações cruzadas (testes de compatibilidade)
Investigação de reação transfusional suspeita
Doença hemolítica do recém-nascido
Produtos derivados de sangue
Eritrócitos
Plaquetas
Plasma fresco congelado

Crioprecipitado

Concentrados de fator

Riscos associados à transfusão

Regulamentação

Conclusão

Agradecimentos

27. Aspectos bioquímicos da anemia

Introdução

Formação, estrutura e função dos glóbulos vermelhos normais

Formação

Estrutura dos glóbulos vermelhos

Função dos glóbulos vermelhos

Anemia

Anemias associadas à redução da produção de glóbulos vermelhos

Anemia por deficiência de ferro

Fisiologia do ferro

Causas da anemia por deficiência de ferro

Consequências clínicas da deficiência de ferro

Determinação laboratorial do estado do ferro

Anemias megaloblásticas resultantes da deficiência de vitamina B12 e folato

Metabolismo do folato

Causas da deficiência de folato

Características da deficiência de folato

Determinação laboratorial do estado do folato

Metabolismo da vitamina B12

Causa da deficiência de vitamina B12

Características da deficiência de vitamina B12

Determinação laboratorial do estado da vitamina B12

Anemias devido à redução na produção de glóbulos vermelhos: causas herdadas

Anemias associadas à redução na produção de glóbulos vermelhos: causas adquiridas

Anemia de doença crônica

Anemia aplásica

Mielodisplasia

Infiltração maligna da medula óssea

Anemias associadas a aumento na perda dos glóbulos vermelhos

Sangramento

Hemólise

Características laboratoriais da hemólise

Causas das anemias hemolíticas

Anemia hemolítica herdada

Defeitos na membrana

Defeitos de enzima

Anemias hemolíticas adquiridas

Anemias hemolíticas imunes

Anemias hemolíticas não imunes

Diagnóstico da hemólise

Evidência clínica

Investigações laboratoriais

Investigações laboratoriais para a presença de hemólise

Investigações laboratoriais para a causa da hemólise

Teste para a deficiência de enzimas

Conclusões

Agradecimentos

28. Porfirias: doenças hereditárias da síntese do heme

Introdução e aspectos gerais

Bioquímica da síntese do heme

Aspectos gerais das porfirias

Genética molecular das porfirias

Porfirias que se apresentam em crises agudas

Porfirias agudas autossômicas dominantes

Patofisiologia das crises agudas

Apresentação clínica das crises agudas

Complicações crônicas

Diagnóstico de porfirias agudas

Acompanhamento de uma crise aguda

Prevenção de crises agudas

Pacientes severamente afetados

Acompanhamento de familiares assintomáticos de pacientes

Prescrição segura

Situações específicas

Formas raras de porfiria aguda

Porfiria por deficiência da ALA desidratase

Porfirias agudas homozigóticas

Porfirias cutâneas

Porfirias bolhosas

Patofisiologia das lesões cutâneas

Sintomas e sinais da pele

Características bioquímicas e abordagem diagnóstica

Doenças individuais

Protoporfiria eritropoiética e protoporfiria dominante ligada ao X

Sintomas e sinais na pele

Tratamento

Complicações crônicas e seu acompanhamento

Doenças secundárias do metabolismo das porfirinas

Conclusão

29. Hemoglobinopatias

Introdução

Estrutura e função da hemoglobina

Controle genético da síntese de hemoglobina

Talassemias

α -Talassemia

β -Talassemia

Variantes estruturais da hemoglobina

Anemia falciforme

Outras variantes estruturais de hemoglobina

Diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias

Conclusão
30. Imunologia para bioquímicos clínicos
O sistema imunológico
Introdução
Respostas imunes
Antígenos
Clonalidade
O sistema imune inato
O sistema imune adaptativo
Tecido linfoide
Células
Reconhecimento de antígenos
Apresentação de antígenos
Ativação imune celular
Complemento
O sistema do complemento
Ativação através da via alternativa
Ativação através da via clássica
Ativação através da via da lectina
Regulação das vias do complemento
Proteínas de fase aguda
Citocinas
Citocinas inflamatórias
Mecanismos de dano imunológico
Hipersensibilidade de tipo I
Hipersensibilidade do tipo II
Hipersensibilidade do tipo III
Hipersensibilidade do tipo IV
Conclusão
Doenças do sistema imune
Introdução
Deficiência imunológica
Desenvolvimento da imunidade em seres humanos
Infecção e deficiência imune
Investigação de pacientes com suspeita de imunodeficiência
Imunodeficiências primárias
Imunodeficiência secundária
Alergias
Investigação de pacientes com alergias
Anafilaxia
Doenças autoimunes
Doenças endócrinas autoimunes
Malignidades linfoides
Linfócitos B e proteínas monoclonais e
Significados clínicos das proteínas monoclonais
Prevalência de proteínas monoclonais
Investigação laboratorial das paraproteínas
Identificação de paraproteínas

Tipificação de imunoglobulinas no soro e na urina

Quantificação de componentes monoclonais

Crioproteínas

Microglobulinas – β_2

Malignidades de células B

Mieloma

Plasmocitoma solitário

Macroglobulinemia de Waldenström

Linfomas, leucemias linfocíticas crônicas e doenças de cadeias pesadas

Gamopatia monoclonal de significância desconhecida (MGUS)

Paraproteinemia transiente

Cadeias leves livres no soro (SFLC)

Amiloidose

Infecção e sepse

Diagnóstico e monitoramento de infecções

Proteína C-reativa e marcadores de resposta de fase aguda

Transplante

Transplante de órgãos

Transplante de células-tronco

Conclusão

Apêndice 30.1: Investigação imunológica

Quantificação da concentração total de imunoglobulinas

Subclasses de IgG

Quantificação de uma resposta específica de anticorpo

Quantificação de IgE

Complemento

Listagem do número de células

Ensaio funcionais

Teste de função neutrofílica

Autoanticorpos

31. Doença metabólica óssea

Biologia óssea

Anatomia do osso

Macroscópica

Microscópica

Proteínas da matriz óssea

Colágeno

Proteínas não colágenas

Outras proteínas ósseas

Componentes celulares do osso

Osteoblastos

Osteócitos

Osteoclastos

A remodelação óssea e sua regulação

Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Marcadores da formação óssea

Marcadores de absorção óssea

Osteoporose

Causas da osteoporose
Investigação e diagnóstico
Fatores clínicos de risco de fratura
Densitometria óssea
Investigação bioquímica
Outras investigações
Tratamento
Mudanças no estilo de vida
Cálcio e vitamina D
Medidas farmacológicas
Respostas bioquímicas aos tratamentos
Osteomalacia
Osteomalacia calciopênica
Deficiência de vitamina D
Defeitos na síntese ou na ação de 1,25-diidroxivitamina D
Investigações laboratoriais
Respostas à terapia
Osteomalacia hipofosfatêmica
Investigação laboratorial
Tratamento
Osteomalacia e acidose
Defeito na função osteoblástica e osteomalacia
Doença renal crônica – distúrbio mineral e ósseo
Etiologia
Eixo do hormônio da paratireoide–calcitriol–FGF23
Retenção de alumínio
Características clínicas
Investigações
Tratamento
Hiperparatireoidismo
Toxicidade pelo alumínio
Doença óssea após transplante renal
Doença óssea no hiperparatireoidismo primário
Características clínicas, bioquímicas e histológicas
Tratamento
Doença de paget do osso
Epidemiologia
Etiologia
História Natural
Patologia
Características clínicas
Investigações
Radiologia
Testes bioquímicos
Respostas ao tratamento
Remodelação e doença óssea em crianças
Doenças ósseas genéticas
Osteogênese imperfeita

Massa óssea alta

Osteopetrose

Displasia diafisária progressiva

Hiperfosfatemia familiar ou idiopática (Doença de Paget juvenil)

Outros distúrbios

Osteólise expansiva familiar e distúrbios relacionados

Fibrogênese óssea imperfeita

Displasia fibrosa polioestótica

Conclusão

Apêndice 31.1: Indicações para biópsia diagnóstica no osso transilíaco

Apêndice 31.2: Protocolo para o teste de desferroxamina em pacientes em diálise

32. Bioquímica das desordens articulares

Introdução

O sistema articular

Desordens do sistema articular

Osteoartrite (OA)

Artrite inflamatória

Doenças do tecido conjuntivo

Dor

Artrite por deposição de cristais

Hiperuricemia e gota

Deposição de fosfato de cálcio (CPPD)

Doença por deposição de fosfato básico de cálcio

Outros cristais encontrados no líquido sinovial

Envolvimento articular nas doenças endócrinas e metabólicas

Diabetes melito

Outras desordens endócrinas

Hemocromatose

Alcaptonúria

Testes laboratoriais na doença articular

Anemia na artrite reumatoide (AR)

A resposta de fase aguda

Análise do líquido sinovial

Fator reumatoide

Outros testes de anticorpos

Conclusão

33. Doenças musculares

Introdução

Anatomia funcional e fisiologia muscular

Doenças musculares e sua investigação

Investigação bioquímica da doença muscular

Avaliações bioquímicas de rotina

Atividade plasmática da creatina quinase

Elevação da creatina quinase induzida pela estatina

Outras enzimas plasmáticas mensuráveis

Mioglobinúria

Investigação das doenças musculares

Não metabólicas, miopatias determinadas geneticamente

Metabólicas, miopatias geneticamente determinadas

Desordens do metabolismo de carboidratos

Defeitos na cadeia respiratória

Defeitos da oxidação de ácidos graxos

Conclusão

Agradecimentos

Apêndice 33.1: O teste do exercício do antebraço

34. Investigação do líquido cefalorraquidiano

Introdução

Fisiologia do líquido cefalorraquidiano

Formação

Composição

Análise do fluido cisternal ou ventricular

Investigações relevantes para fisiologia e patofisiologia

Coleta e pressão

Aparência

Células

Glicose

Lactato

Proteínas

Avaliação da permeabilidade da barreira hemato-encefálica e redução do fluxo do fluido

Síntese de imunoglobulina intratecal

Bandas oligoclonais

Proteínas cérebro-específicas

Otorreia e rinorreia de líquido cefalorraquidiano

Pigmento heme e ferritina

Exame do LCR para heme e bilirrubina

Enzimas no LCR

Marcadores de inflamação

Investigações não bioquímicas

Investigações bioquímicas nas desordens do SNC

Infecções agudas

Infecções crônicas

Hemorragia e obstrução

Doenças metabólicas hereditárias

Malignidades

Demência

Análise do fluido cefalorraquidiano em doenças desmielinizantes

Conclusão

Agradecimentos

35. Aspectos bioquímicos dos transtornos psiquiátricos

Introdução: A psiquiatria como disciplina clínica

Investigações em psiquiatria

Classificação dos transtornos psiquiátricos

Etiologia dos transtornos psiquiátricos

Investigações bioquímicas nos transtornos psiquiátricos

Manifestações psiquiátricas das doenças orgânicas

Estado confusional agudo (delírio)

Ansiedade
Demência
Depressão
Introdução
Depressão e função da tireoide
Depressão e função adrenal
Depressão na síndrome metabólica e diabetes
Transtorno de estresse pós-traumático
Esquizofrenia
Manifestações endócrinas e metabólicas das doenças psiquiátricas
Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide
Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal
Anormalidades na secreção do hormônio do crescimento
Anormalidades na secreção de prolactina
Outras anormalidades metabólicas
Complicações metabólicas dos fármacos psicotrópicos
Lítio
Medicamentos que causam hiperprolactinemia
Medicamentos que causam hiponatremia
Medicamentos que causam hiperglicemia e hiperlipidemia
Medicamentos que interferem na função hepática
Avanços futuros
Conclusão
36. Aspectos bioquímicos da doença neurológica
Introdução
Encefalopatia
Encefalopatia tóxica e metabólica
Monóxido de carbono
Álcool
Opioides
Deficiência de tiamina (vitamina B1)
Deficiência de vitamina B12
Insuficiência hepática
Doença renal crônica e insuficiência renal estabelecida
Insuficiência respiratória
Insuficiência cardiorrespiratória
Desordens do metabolismo da glicose
Hiponatremia
Hipernatremia
Hipercalcemia
Encefalopatia séptica
Encefalopatia autoimune
Demência
Desordens da medula espinal
Deficiência de vitamina B12 (degeneração subaguda da medula espinal)
Deficiência de folato
Deficiência de cobre

Deficiência de vitamina E
Mielopatia hepática
Deficiência de hexosaminidase A
Adrenomieloneuropatia
Neuropatia periférica
Neuropatia axonal dolorosa de fibras finas
Neuropatias diabéticas
Polineuropatias simétricas
Neuropatias focais e multifocais
Patofisiologia da neuropatia diabética
Neuropatias imunomediadas
Neuropatias inflamatórias agudas e variantes
Polineuropatias desmielizantes inflamatórias crônicas e variantes incluindo neuropatias paraproteinêmicas
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado
Mieloma múltiplo
Macroglobulinemia de Waldenström
Síndrome de POEMS
A doença renal crônica e a insuficiência renal estabelecida
Doença hepática
Distúrbios endócrinos
Hipotireoidismo
Hipertireoidismo
Acromegalia
Neuropatias periféricas nutricionais
Deficiência de vitamina B12
Deficiência de tiamina (vitamina B1)
Deficiência de vitamina B6 (piridoxina)
Deficiência de vitamina E
Deficiência de niacina (vitamina B3), de ácido pantotênico (vitamina B5) e de ácido fólico
Hipofosfatemia crônica
Deficiência de cobre
Neuropatia associada à cirurgia bariátrica
Síndrome de Strachan
Neuropatias metabólicas
Doença de Refsum (heredopathica atáctica polyneuritiformis)
Neuropatia porfírica
Doença de Fabry (angioqueratoma corpóreo difuso; deficiência de α -galactosidase)
Xantomatose cerebrotendinosa (cholestanolosis)
Doença de Tangier
Amiloidose
Desordens mitocondriais
Neuropatias paraneoplásicas
Desordens de movimento
Parkinsonismo
Tremor
Distonia
Doença de Wilson
Coreia

Mioclonia
Tiques
Ataxia
Ataxia de Friedreich
Ataxia com deficiência isolada de vitamina E
Abetalipoproteinemia
Ataxia-telangiectasia
Ataxia de início precoce com apraxia oculomotora e hipoalbumemia
Síndrome do cromossomo X frágil associada à ataxia/tremor
Deficiência de hexosaminidase (gangliosidose GM2)
Xantomatose cerebrotendínea (colestanolose)
Lipofuscinosceroide neuronal
Doença celíaca
Desordens inflamatórias do sistema nervoso central
Conclusão
Agradecimentos

37. Lipídeos e disfunções do metabolismo lipoproteico

Introdução

Lipídeos

Esteróis

Colesterol

Fitoesteróis

Ácidos graxos

Triglicerídeos

Fosfolipídeos

Eicosanoides

Esfingolipídeos

Lipídeos nucleares

Lipoproteínas

Quilomícrons

Lipoproteínas de densidade muito baixa

Lipoproteínas de densidade intermediária

Lipoproteínas de baixa densidade

Lipoproteínas de alta densidade

Lipoproteína(a)

Lipoproteína X

Apolipoproteínas

Apolipoproteína A

Apolipoproteína A-I

Apolipoproteína A-II

Apolipoproteína A-IV

Apolipoproteína A-V

Apolipoproteína B

Apolipoproteína B-100

Apolipoproteína B-48

Apolipoproteína C

Apolipoproteína C-I

Apolipoproteína C-II

Apolipoproteína C-III
Apolipoproteína D
Apolipoproteína E
Apolipoproteína M
Apolipoproteína(a)
Absorção de colesterol
Digestão de triglicerídeos
Metabolismo dos ácidos biliares
Metabolismo das lipoproteínas
Montagem de lipoproteínas que contêm a apolipoproteína B
Via exógena
Lipólise no tecido adiposo
Via endógena
Tráfego hepático de colesterol
Metabolismo das lipoproteínas de alta densidade (Fig. 37.9)
Montagem das lipoproteínas
Efluxo de colesterol
Transporte reverso de colesterol
Enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas
Lecitina-colesterol aciltransferase
Lipases
Lipoproteína lipase
Lipase hepática
Lipase endotelial
Fator 1 de maturação da lipase
Lipase de triglicerídeos pancreática
Lipase hormônio sensível
Carboxil éster lipase
Lipase ácida lisossomal
Fosfolipase A2
Acil-CoA:colesterol aciltransferase
Proteínas de transferência envolvidas no metabolismo das lipoproteínas
Proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP)
Proteína de transferência de fosfolípidos (PTP)
Proteínas transportadoras de ácidos graxos
Receptores envolvidos no metabolismo lipoproteico
O receptor LDL
Proteína relacionada com o receptor LDL
Receptor scavenger classe B do tipo 1
Outros receptores scavenger
Família dos receptores de peroxissomos ativadores de proliferação
Outros receptores nucleares
Outras proteínas envolvidas na síntese, no transporte e no metabolismo de lipoproteínas
Proteína microssomal de transferência de triglicerídeos
Família das proteínas transportadoras ABC (ATP-binding cassette)
Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
Proteína ligadora do elemento regulador de esteróis
Sortilinas

Proteína ligadora de HDL ancorada ao glicosil fosfatidil inositol tipo 1

Proteína semelhante à angiopoietina tipo 3

Classificação das disfunções lipoproteicas

Dislipoproteinemias primárias

Hipobetalipoproteinemia

Abetalipoproteinemia

Doença de retenção de quilomícrons

Hipobetalipoproteinemia familiar

Hiperlipidemia familiar combinada

Hipertrigliceridemia familiar

Síndrome quilomicronemia

Hiperlipoproteinemia remanescente

Hipercolesterolemia familiar

Hipercolesterolemia patogênica

Hipoalfalipoproteinemia

Estrutura anormal da apolipoproteína A

Deficiência de apo A-I

Disfunções do metabolismo de HDL (Quadro 37.2)

Doença de Tangier

Deficiência familiar de lecitina-colesterol aciltransferase

Doença do olho de peixe

Deficiência de lipase de triglicerídeos hepática

Deficiência da proteína de transferência de colesterol esterificado

Hiperlipidemias adquiridas

Diabetes melito

Hipotireoidismo

Síndrome nefrótica

Doença renal crônica

Transplante renal

Doenças hepáticas

Álcool

Hiperlipidemias relacionadas com medicamentos

Hipolipidemia adquirida

Investigação das disfunções lipídicas

Colesterol total

Triglicerídeos

Colesterol de lipoproteína de alta densidade

Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

Colesterol não HDL

Apolipoproteínas

Apolipoproteína A-I

Apolipoproteína B

Apolipoproteína E

Lipoproteína(a)

Atividade lipolítica pós-heparina

Técnicas de separação de lipoproteínas

Ultracentrifugação

Eletroforese de lipoproteínas

Genotipagem

Tratamento da hiperlipidemia

Conclusão

Agradecimento

38. Bioquímica clínica do sistema cardiovascular

Introdução

Doença cardiovascular

A função do laboratório

Estrutura e bioquímica do músculo cardíaco

Estrutura e função arterial

Aterosclerose

Teorias da aterogênese inicial

A hipótese da “resposta à lesão”

Hipótese da oxidação lipídica

A lesão fibrogordurosa

A placa complicada/ruptura da placa

Lesão aguda do miocárdio

Biomarcadores da lesão aguda do miocárdio

Troponinas

Troponinas de alta sensibilidade

Outras causas de elevação da cTn

Creatinoquinase-MB (CK-MB)

Mioglobina

Proteína ligante de ácido graxo tipo cardíaco (H-FABP)

Outros

Testes para outras causas de dor no peito

Insuficiência cardíaca

Peptídeos natriuréticos

Valores críticos

Fatores não relacionados à IC influenciando PNs

Utilidade clínica

Fatores de risco cardiovascular

Avaliação do risco cardiovascular

Fatores de risco não modificáveis

Idade

Gênero

Raça

Histórico familiar

Fatores genéticos

Baixo peso ao nascer

Fatores de risco potencialmente modificáveis

Tabagismo

Lipídeos e lipoproteínas

Trombogênese, reologia e fatores de coagulação

Hipertensão

Obesidade

Intolerância à glicose e diabetes

Síndrome metabólica

Atividade física
Fatores psicológicos
Inflamação e infecção
Importância relativa dos fatores de risco coronariano
Fatores dietéticos
Sal
Açúcares simples
Etanol
Peixes e óleos de peixe
Proteína de soja
Ácidos graxos
Esteroides das plantas
Fibra
Frutas e vegetais, chá e café
Padrões dietéticos
Hipertensão
Definição
Causa
Hipertensão primária
Hipertensão secundária
Avaliação laboratorial da hipertensão
Investigação de causas secundárias
Hipertensão renovascular
Aldosteronismo primário (hiperaldosteronismo)
Formas de AP
Investigação bioquímica
Localização
Feocromocitoma
Investigação bioquímica
Localização
Conduta
Hipertensão maligna
Hipertensão na gestação
Conduta da hipertensão
Conclusão
Apêndice 1: Protocolo para investigação do aldosteronismo: testes para pesquisa e confirmação
Preparo do paciente
Procedimento de triagem
Interpretação dos resultados do teste de rastreio
Testes confirmatórios
Teste de supressão salina
Procedimento
Interpretação
Teste de supressão da fludrocortisona
Procedimento
Interpretação
39. Monitoramento terapêutico de fármacos
Introdução

Farmacocinética e farmacodinâmica

Adesão

Absorção

Distribuição

Eliminação (metabolismo e excreção)

Ligação às proteínas

Fatores farmacodinâmicos

Quais fármacos devem ser monitorados?

Uso do monitoramento terapêutico de fármacos

Perguntas clínicas adequadas

Informação precisa sobre o paciente

Amostra adequada

Análise precisa

Interpretação clínica relevante

Ação efetiva

Prestação de um serviço de monitoramento terapêutico

Equipe

Tempo para entrega

Teste no local de atendimento

Elaboração de relatórios

Unidades

Garantia de qualidade

Educação continuada

Monitoramento farmacodinâmico, biomarcadores e farmacogenética

Integrando informações

Fármacos individuais

Fármacos analgésicos/anti-inflamatórios

Aspirina (ácido acetilsalicílico)

Antiarrítmicos e glicosídeos cardiotônicos

Amiodarona

Digoxina e digitoxina

Disopiramida

Flecainida

Procainamida

Anticonvulsivantes (antiepilépticos)

Carbamazepina / oxcarbazepina

Etossuximida

Fenobarbital/primidona

Fenitoína

Valproato

Anticonvulsivantes mais recentes

Antidepressivos e fármacos antipsicóticos

Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, trimipramina)

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina)

Lítio

Outros antidepressivos

Fármacos antipsicóticos
Fármacos antimicrobianos
Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, tobramicina)
Glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina)
Cloranfenicol
Fármacos antifúngicos
Fármacos antituberculose
Fármacos antirretrovirais
Fármacos antineoplásicos
Metotrexato
Fármacos broncodilatadores
Teofilina/cafeína
Imunossupressores
Ciclosporina
Sirolimus
Tacrolimus
Ácido micofenólico
Opiáceos e fármacos opioides
Metadona/buprenorfina
Morfina
Agradecimentos
Apêndice 39.1: Cálculos para a determinação das doses necessárias para alcançar as concentrações de equilíbrio
40. Envenenamento
Introdução
Etiologia do envenenamento
Intrauterina
Neonatos
Lactância
Infância
Vida adulta
Tipos de lesão no envenenamento
Diagnóstico e tratamento do envenenamento: princípios gerais
Diagnóstico
Tratamento
Suporte respiratório
Suporte cardiovascular
Complicações do sistema nervoso central
Temperatura corporal
Complicações renais
Cuidados paliativos gerais
Descontaminação intestinal
Antídotos
Técnicas de eliminação
Venenos específicos
Paracetamol (acetaminofeno)
Mecanismos
Dose tóxica

Características clínicas

Tratamento

Salicilato

Mecanismos

Características clínicas

Medições laboratoriais

Tratamento

Cloroquina

Digoxina

Características clínicas

Tratamento

Ferro

Toxicidade

Características clínicas

Análise

Tratamento

Outros metais

Organofosforados

Toxicidade

Características clínicas e tratamento

Álcoois e glicóis

Etanol (álcool etílico)

Metanol (álcool metílico)

Etilenoglicol

Abuso de drogas e substâncias

Anfetaminas

3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)

Heroína (diamorfina)

Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)

Cocaína

Cannabis

Solventes

Benzodiazepínicos

Teofilina

Características clínicas

Tratamento

Antidepressivos

Antidepressivos tricíclicos

Inibidores da monoamina oxidase

Outros antidepressivos

Lítio

Toxicidade

Características clínicas

Tratamento

Cianeto

Monóxido de carbono

Toxicidade

Características clínicas

Metemoglobinemia

Causas

Sintomas

Tratamento

Toxinas vegetais e fúngicas

Conclusão

Agradecimento

Apêndice 40.1: Centros de venenos

41. Efeitos metabólicos dos tumores

Introdução

Tumores neuroendócrinos

Tumores carcinoides

Apresentação clínica

Metabolismo da serotonina

Investigação laboratorial

Diagnóstico por imagem

Tratamento

Neoplasia endócrina múltipla

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Doença da Paratireoide

Tumores neuroendócrinos gastrenteropancreáticos

Tumores pituitários

Tumores carcinoides do intestino anterior

Tumores adrenais

Tumorigênese em NEM1

Diagnóstico de NEM1

Acompanhamento de pacientes e portadores de NEM1

Neoplasia endócrina múltipla tipo 2

Outras síndromes familiares associadas com neoplasia endócrina múltipla

Alterações metabólicas na malignidade

Introdução

Síndromes paraneoplásicas

Síndromes paraneoplásicas neurológicas

Síndromes paraneoplásicas humorais

Adrenocorticotropina

Vasopressina

Peptídeo relacionado com PTH

Osteomalacia induzida por tumor

Outras síndromes paraneoplásicas e características da doença maligna

Caquexia do câncer

Alterações no metabolismo

Tratamento

Sequelas endócrinas de tumores e seu tratamento

Efeitos sobre o crescimento somático

Consequências da terapia na reprodução

Conclusão

42. Marcadores tumorais

Introdução

Avaliação da utilidade clínica dos marcadores tumorais
Dosagem de marcadores tumorais e as responsabilidades do laboratório clínico
Motivações para a solicitação de dosagem de marcadores tumorais
Seleção do marcador tumoral
Solicitações pré-analíticas
Solicitações analíticas
Relatório dos resultados da dosagem de marcadores tumorais
Marcadores tumorais no controle de tipos específicos de câncer
Câncer de bexiga
Câncer de mama
Rastreamento e diagnóstico
Prognóstico
Monitoramento
Câncer cervical
Rastreamento e diagnóstico
Prognóstico
Monitoramento
Coriocarcinoma
Câncer colorretal
Rastreamento
Diagnóstico
Prognóstico e estadiamento
Monitoramento
Monitoramento da doença avançada
Precauções e advertências
Pré-rastreamento genético para detecção de câncer colorretal hereditário não polipose
Detecção de mutações no K-RAS
Câncer gástrico
Tumores de estroma gastrintestinal (GIST)
Tumores de células germinativas
Rastreamento
Diagnóstico
Prognóstico
Monitoramento
Monitoramento a longo prazo
Neoplasia trofoblástica gestacional
Molas hidatiformes
Molas invasivas
Coriocarcinoma
Tumores trofoblásticos do sítio placentário
Rastreamento
Diagnóstico
Prognóstico
Monitoramento
Carcinoma hepatocelular (câncer primário de fígado)
Rastreamento de grupos de alto risco
Diagnóstico
Prognóstico

Monitoramento
Câncer de pulmão
Rastreamento
Diagnóstico diferencial
Prognóstico
Monitoramento
Pesquisa de mutações no receptor de fator de crescimento epidérmico e no K-RAS
Melanoma
Pesquisa de mutações no BRAF
Tumores neonatais e pediátricos
Tumores de células germinativas na infância
Hepatoblastoma
Neuroblastoma
Câncer de ovário
Rastreamento
Diagnóstico
Prognóstico
Detecção de doença residual
Monitoramento
Monitoramento a longo prazo
Câncer de pâncreas
Câncer de próstata
Rastreamento e diagnóstico
Controle
Requisitos para as análises e preparação do relatório laboratorial
Câncer testicular
Câncer de tireoide
Rastreamento, diagnóstico e prognóstico
Monitoramento
Requisitos para as análises e preparação do relatório laboratorial
Metástase de tumor primário oculto
Resumo do capítulo
43. Bioquímica clínica molecular
Introdução
Genes e expressão gênica
O que é um gene?
O Projeto Genoma Humano
O projeto “Encode”
Expressão gênica
Mutação: fonte da diversidade e de doenças
Gênese de um indivíduo: a formação dos gametas
Genes em famílias e populações
A variabilidade da expressão das doenças genéticas
Técnicas de análise genética
Detecção de sequências específicas de DNA
Utilização de proteínas que reconhecem sequências de DNA: endonucleases de restrição
Hibridização: sondas e reação em cadeia de polimerase (PCR)
Detecção de mutações

Detectando mutações conhecidas
Métodos de rastreamento
Rastreamento de genes mutantes
Sequenciamento de nova geração
Aplicações da análise de DNA
Diagnóstico de casos índices
Diagnóstico pré-natal
Rastreamento
Rastreamento de indivíduos
Rastreamento populacional
Farmacogenética
Doenças hereditárias – alguns exemplos
Doenças monogênicas
Deficiência de α 1-antitripsina
Fibrose cística
Distrofia muscular
Doença de Huntington
Doenças multifatoriais e poligênicas
Aterosclerose
Hipercolesterolemia familiar
Genótipos da apolipoproteína E
Genética do câncer
Oncogenes e genes supressores
Neoplasia endócrina múltipla (MEN)
Terapia gênica
Células-tronco na terapia gênica
Terapia gênica no câncer
Conclusão
Agradecimentos
Glossário
44. Bioquímica forense
Introdução
Amostras e amostragem
Intoxicação por substâncias endógenas
 γ -Hidroxibutirato
Insulina
Magnésio
Sódio
Bioquímica postmortem
Humor vítreo
Problemas diagnósticos específicos
Reações anafiláticas/anafilactoides
Diabetes
Afogamento
Hipotermia/hipertermia
Inflamação
Morte súbita
Índice

Prefácio

No prefácio à segunda edição deste livro foram destacadas duas importantes modificações na prática de bioquímica clínica. A primeira foi a maior integração entre as disciplinas de patologia, impelida principalmente pela tecnologia compartilhada e agora refletida no treinamento multidisciplinar de muitos cientistas da área de saúde. A segunda foi com relação à tendência de os bioquímicos clínicos com qualificação médica terem maior responsabilidade direta pelo tratamento de pacientes com doenças metabólicas. Essas tendências persistiram e nós as identificamos na preparação da terceira edição. As seções sobre hematologia e imunologia foram expandidas de tal modo que, mesmo sem tentar apresentar relatórios detalhados desses assuntos, acreditamos ter fornecido informações suficientes para possibilitar a familiarização dos bioquímicos clínicos com os aspectos laboratoriais e clínicos, além da chance de estar em uma posição de busca por maior conhecimento em livros-texto especializados, se necessário.

Os aspectos da doença metabólica pelos quais os bioquímicos clínicos médicos possam ter responsabilidade incluem distúrbios nutricionais, diabetes, doença metabólica herdada (em especial, em adultos), doença metabólica óssea, cálculos renais e dislipidemias; e incentivamos os nossos autores a fornecer detalhes suficientes para transmitir os princípios gerais do diagnóstico e tratamento dessas condições. Acreditamos que este material também será de interesse dos bioquímicos clínicos cientistas, auxiliando-os a ajustar o conteúdo mais científico ao seu contexto clínico.

O objetivo geral do livro permanece inalterado: proporcionar, em um só volume, um livro-texto de bioquímica clínica tanto para os estudantes como para os profissionais estabelecidos. Não incluímos detalhes de metodologia analítica (que, em outros livros, são bastante abordados), mas foi incluído um novo capítulo dedicado à gestão de qualidade, por ser um tópico importante: os dados laboratoriais são inúteis – e potencialmente perigosos – caso não seja possível assegurar sua qualidade. Ainda que os processos de gestão de qualidade estejam (consideravelmente) centrados nos laboratórios, eles começam e terminam com os pacientes e seus médicos.

Os comentários dos revisores da edição anterior nos encorajaram a incluir um conteúdo que geralmente permanece externo ao âmbito dos livros-texto de bioquímica clínica. Capítulos novos sobre resposta metabólica ao estresse e aspectos forenses da bioquímica clínica ampliam a cobertura de uma maneira que esperamos que os leitores considerem útil, informativa e relevante.

Agradecemos aos nossos numerosos colaboradores, antigos e novos, por seu compromisso com este projeto, pelo cumprimento (na maioria dos casos) dos prazos e pela tolerância à nossa gestão editorial. Ninguém escreve capítulos de livros por dinheiro; nós lhes somos gratos pela pronta aceitação de nossos convites e pelo tempo dedicado.

A maior modificação nesta edição foi o recrutamento de três novos editores: Ruth Ayling, Andrew Day e Marta Lapsley (editora principal), que se uniu a William Marshall no lugar de Stephen Bangert, cujos outros compromissos impossibilitaram sua participação. Dois editores assumiram a responsabilidade geral por cada capítulo, mas todos nós lemos e comentamos o material na íntegra, e aprovamos as versões finais. Esperamos, portanto, ter produzido um manuscrito sem erros e nos desculpamos por quaisquer deslizes que possam ter escapado. Caso o leitor encontre algo errado, seria possível nos informar, para que possamos corrigi-lo na próxima reimpressão?

Na Elsevier, Jeremy Bowes se encarregou do projeto, mas o gerenciamento do dia a dia esteve, mais uma vez, nas mãos competentes de Ailsa Laing. Somos gratos a ela pelo incentivo constante e por contatar nossos autores no que se refere à entrega de seus manuscritos. Foi de grande auxílio não precisar fazer isso, nem separar matérias editoriais. Nossos agradecimentos também vão para a equipe interna, particularmente Beula Christopher, que coordenou a digitação e as correções das provas, e ainda para os desenhistas e revisores, que transformaram numerosos estilos diferentes de documentos e imagens em um produto final coerente, agradável de manusear e ler.

É de suma importância mencionar o longo sofrimento das famílias, amigos e colegas que ouviram intermináveis discussões sobre o trabalho envolvido na edição do livro e deram apoio prático durante vários meses para suavizar nossas tarefas mundanas. Em particular, gostaríamos de agradecer a Wendy (Marshall), Michèle (Day) e Michael (Lapsley), que contribuíram de maneira significativa, ainda que indireta, para a publicação final.

Ruth M. Ayling
Andrew P Day
Marta Lapsley
William J. Marshall



Colaboradores

S. Faisal Ahmed, MB ChB MD FRCPCH

Professor of Child Health, Honorary Consultant in Paediatric Endocrinology,
University of Glasgow, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, UK

David Ah-Moye, HND(MLS) FIBMS DMLM

Biomedical Scientist (Deputy Laboratory Manager), Haematology Department, Gloucestershire Royal Hospital, Great Western
Road, Gloucester, UK

Roopen Arya, BM BCh MA PhD FRCP FRCPATH

Consultant Haematologist, Department of
Haematological Medicine, King's College Hospital, London, UK

Ruth M. Ayling, BSc MB BS MSc PhD FRCP FRCPATH

Consultant Chemical Pathologist, Derriford Hospital, Plymouth, UK

Michael N. Badminton, MBChB PhD FRCPATH

Senior Lecturer and Honorary Consultant, Department of Medical Biochemistry and Immunology, School of Medicine, Cardiff
University, Cardiff, UK

Graham R. Bayly, BA BM FRCP FRCPATH

Consultant Biochemist, Bristol Royal Infirmary, Bristol, UK

Sarah Belsey, BSc MSc

Clinical Scientist, Toxicology Unit, Department of Clinical Biochemistry, King's College Hospital, London, UK

Robin Berry, PhD FRCA DICM

Consultant in Anaesthetics and Intensive Care, Derriford Hospital, Plymouth, UK

Laurence A. Bindoff, MSc MRCP MD

Professor of Neurology, Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Haukeland University Hospital, Bergen,
Norway

Ingvar T. Bjarnason, MD MSc FRCPATH FRCP(Glasg) DSc

Professor of Digestive Diseases, Department of Gastroenterology, King's College Hospital, London, UK

Adrian Bomford, MD FRCP

Reader in Medicine/Honorary Consultant Physician, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, UK

Helen Bruce, MChem MSc FRCPATH

Principal Clinical Scientist, Department of Clinical Biochemistry, Royal Surrey County Hospital, Surrey, UK

Fiona Carragher, MSc FRCPATH

Consultant Clinical Scientist, Department of Chemical Pathology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

Carrie Chadwick, BSc (Hons) MSc FRCPPath

Consultant Clinical Scientist, Aintree University Hospital Foundation Trust; Laboratory Director, The Walton Centre Foundation Trust, Liverpool, UK

Mike Champion MSc FRCP FRCPCH

Consultant in Paediatric Metabolic Medicine, Department of Paediatric Metabolic Medicine, Evelina Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

Timothy Cundy, MA MD FRCP FRACP

Professor of Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, New Zealand

Ceinwen Davies, BSc MSc

Coagulation Supervisor, Haematology Department, Gloucestershire Royal Hospital, Gloucester, UK

Teifion Davies, BSc MB BS PhD DPMSA MSB CBiol FRCPsych

Director of Undergraduate Psychiatry Teaching, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

Zoe Davies, MA BM BCh MRCP

Specialist Trainee in Diabetes and Endocrinology, London Deanery, London, UK

Anne Dawnay, PhD FRCPPath

Consultant Biochemist and Honorary Senior Lecturer, University College Hospitals, London, UK

Colin M. Dayan, MA MB BS FRCP PhD

Professor of Clinical Diabetes and Metabolism, Director, Institute of Molecular and Experimental Medicine, Cardiff University School of Medicine, Cardiff, Wales, UK

James W. Dear, PhD FRCPedin

Consultant in Clinical Pharmacology, National Poisons Information Service, Royal Infirmary of Edinburgh; Senior Clinical Lecturer, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

James E. East, BSc MB ChB MRCP MD

Consultant Gastroenterologist, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

George H. Elder, MD FRCP FRCPPath FMedSci

Emeritus Professor, Department of Medical Biochemistry and Immunology, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK

Robert J. Flanagan, PhD ERT MFSSoc CChem FRSC FRCPPath HFCMHP

Consultant Clinical Scientist, Toxicology Unit, Clinical Biochemistry, King's College Hospital, London, UK

Rebecca Frewin, BSc MB ChB MRCP FRCPPath

Consultant Haematologist, Haematology Department, Edward Jenner Unit, Gloucester Royal Hospital, Gloucester, UK

Clare M. Galtrey, MA MB BChir PhD MRCP

Specialist Trainee in Neurology, St George's Hospital, London, UK

Philip Gillen, FRCA FFICM

Consultant in Anaesthetics and Intensive Care, Derriford Hospital, Plymouth, UK

Roberta Goodall, BSc MSc FIMLS FRCPATH

Formerly Consultant Scientist, Department of Clinical Biochemistry, North Bristol NHS Trust, Southmead Hospital, Bristol, UK

Joanne Goody, BSc MSc

Assistant Laboratory Manager, Blood Transfusion Department, Gloucestershire Hospital NHS Foundation Trust, Cheltenham General Hospital, Cheltenham, UK

Andrew Grey, MD FRACP

Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, New Zealand

Mike Hallworth, MA MSc FRCPATH EurClinChem

Consultant Clinical Scientist, Royal Shrewsbury Hospital, Shrewsbury, UK

Paul Hart, MB BS BSc FRCP PhD

Consultant Neurologist, Epsom and St. Helier NHS Trust, London; Atkinson Morley Neuroscience Unit, St Georges Hospital; Royal Marsden Hospital, London, UK

Peter Hayward, BSc MSc

Blood Transfusion Section Supervisor, Gloucestershire Hospital NHS Foundation Trust, Cheltenham General Hospital, Cheltenham, UK

Trevor A. Howlett, MD FRCP

Consultant Physician and Endocrinologist, Department of Diabetes and Endocrinology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, UK

Min Htut, MB BS MMedSci MD MRCP DGM DTM&H

Consultant Neurologist and Honorary Consultant Neurophysiologist, Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust, London, and St. George's Hospital, London, UK

Jeremy G. Jones, MD FRACP FAFRM

Consultant Rheumatologist, North West Wales NHS Trust, Ysbyty Gwynedd; Senior Clinical Lecturer, School of Sport, Health and Exercise Sciences, University of Wales, Bangor, UK

Geoffrey Keir, PhD MSc FRCPATH FIBMS

Clinical Scientist and Honorary Senior Lecturer, Neuroimmunology and CSF Laboratory, Institute of Neurology, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK

Mourad H. Labib, MB ChB FRCPATH

Consultant Chemical Pathologist, Clinical Biochemistry Department, Dudley Group of Hospitals, Russells Hall Hospital, West Midlands, UK

Marta Lapsley, MB BCh BAO MD FRCPATH

Consultant Chemical Pathologist, Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust, London, UK; Honorary Senior Lecturer in Clinical Endocrinology and Nutrition, University of Surrey, Surrey, UK

Terhi Launiainen, PhD

Postdoctoral Researcher, Department of Forensic Medicine, Hjelt Institute, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Miles J. Levy, MD FRCP

Consultant Physician and Endocrinologist, Department of Diabetes and Endocrinology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, UK

Clodagh M. Loughrey, MD MRCP FRCPATH

Consultant Chemical Pathologist, Belfast Trust, Belfast, Northern Ireland

Jane D. McNeilly, BSc(Hons) MSc PhD FRCPATH

Clinical Biochemist, Biochemistry Department, Southern General Hospital Laboratory, Glasgow, UK

David Makanjuola, MD, FRCP

Consultant Nephrologist, Department of Renal Medicine, Epsom and St. Helier University Hospitals NHS Trust, London, UK

William J. Marshall, MA PhD MSc MB BS FRCP FRCPATH FRCPEdin FRSC FSB FLS

Consultant Clinical Biochemist and Clinical Director of Pathology, The London Clinic; Emeritus Reader in Clinical Biochemistry, King's College London, London, UK

John Miell, DM FRCP FRCPEdin

Divisional Director of Specialty Medicine and Pathology and Head of Metabolic Medicine Department, Consultant Physician and Endocrinologist, University Hospital Lewisham, London, UK

Onyebuchi E. Okosieme, MD FRCP

Diabetes and Endocrinology Department, Prince Charles Hospital, Cwm Taf Health Board, Merthyr Tydfil, UK

Dominic C. Paviour, BSc PhD MB BS MRCP

Consultant Neurologist and Honorary Senior Lecturer, Epsom and St Helier Hospitals NHS Trust and St George's University of London, London, UK

Michael D. Penney, BSc MB BS MD FRCPATH

Consultant Chemical Pathologist, Department of Clinical Biochemistry, Royal Gwent Hospital, Gwent, UK

David C. Rees, MA MB BS FRCP FRCPATH

Senior Lecturer in Paediatric Haematology, Department of Paediatric Haematology, King's College London School of Medicine, King's College Hospital, London, UK

Ian R. Reid, BSc MB ChB MD FRACP FRCP FRSNZ

Professor of Medicine and Endocrinology, Department of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, New Zealand

Pamela G. Riches, HNC BSc PhD FRCPATH

Retired Professor, Department of Immunology, St George's Hospital, London, UK

Leslie D. Ross, MB BS MRCS LRCP FRCS(Ed) FRCOG DMI

Consultant Obstetrician and Gynaecologist, Epsom and St Helier University Hospitals NHS Trust, London, UK

Ian W. Seetho, BA BMedSci BM BS MRCP

Clinical Research Fellow, Department of Obesity and Endocrinology, Clinical Sciences Centre, University Hospital Aintree, Liverpool, UK

Joanna Sheldon, PhD CSci MRCPath FRCPath

Consultant Immunologist and Honorary Senior Lecturer, Department of Immunology, St George's Hospital, London, UK

Roy A. Sherwood, BSc MSc DPhil

Professor of Clinical Biochemistry, King's College London; Consultant Biochemist, King's College Hospital, London, UK

Catharine M. Sturgeon, BSc PhD FRCPath

Clinical Scientist, Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh; Honorary Fellow, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

Peter Taylor, BSc MB ChB MRCP MSc

Welsh Clinical Academic Trainee in Diabetes and Endocrinology, Thyroid Research Group, Institute of Molecular and Experimental Medicine, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK

Wassif S. Wassif, MB ChB MSc CSci Eur Clin Chem MD FRCP FRCPath

Consultant Clinical Biochemist and Head of Department, Clinical Biochemistry, Bedford Hospital NHS Trust, Bedford, UK

Rachel D. Wheeler, MA MSc PhD

Clinical Scientist in Immunology, Protein Reference Unit, St George's Hospital, London, UK

John P.H. Wilding, DM FRCP

Professor of Medicine and Honorary Consultant Physician; Head of Department of Obesity and Endocrinology, Institute of Ageing and Chronic Disease, Clinical Sciences Centre, University Hospital Aintree, Liverpool, UK

David B. Wile, MB BCh MSc FRCPath

Associate Specialist in Clinical Biochemistry, Diabetes and Endocrinology, Department of Clinical Biochemistry, University Hospital Aintree NHS Foundation Trust, Liverpool, UK

Ian S. Young, BSc MB BCh MD FRCP FRCPath

Professor of Medicine and Director of the Centre for Public Health, Queen's University Belfast, Belfast, Northern Ireland

CAPÍTULO 1

Uso de dados bioquímicos na medicina clínica

William J. Marshall • Marta Lapsley

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

TIPOS ESPECÍFICOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS

Diagnóstico

Conduta

Rastreamento

Outros usos dos estudos bioquímicos

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

A ciência bioquímica é fundamental para a prática da medicina clínica. As bases bioquímicas de muitas doenças são conhecidas há muito tempo, e a pesquisa nessa área fornece cada vez mais descrições de processos patológicos e explicações em nível molecular para as doenças.

Como resultado da aplicação dos princípios e técnicas bioquímicas para a análise de fluidos e tecidos corporais, cada vez mais os médicos dispõem de diversos tipos de investigações bioquímicas das quais podem lançar mão para sustentar suas decisões clínicas. Tais estudos podem fornecer informações fundamentais para o diagnóstico e o acompanhamento de várias condições, tanto aquelas com uma base obviamente metabólica (por exemplo, diabetes melito) quanto aquelas nas quais os distúrbios metabólicos ocorrem em consequência da doença (p. ex., insuficiência renal). Por outro lado, muitas condições são apropriadamente diagnosticadas e tratadas sem a necessidade de estudos bioquímicos, enquanto existem outras nas quais há a expectativa de que investigações bioquímicas seriam úteis. Contudo, os exames apropriados ainda não estão disponíveis. Por exemplo, até o momento, não há estudos bioquímicos para sustentar o diagnóstico e o acompanhamento dos principais transtornos afetivos (Cap. 35), embora existam evidências consideráveis de que os distúrbios bioquímicos estão envolvidos na patogênese destes.

Os analisadores bioquímicos variam desde grandes instrumentos automatizados capazes de realizar múltiplos exames em uma única amostra de soro, até instrumentos relativamente simples desenvolvidos para medir apenas um ou poucos componentes. Em geral, eles fornecem resultados de maneira rápida, confiável e econômica. Entretanto, alguns testes, frequentemente mais complexos e caros, são realizados manualmente e podem levar mais tempo para serem concluídos. Assim, os dados bioquímicos tornam-se prontamente disponíveis para apoiar a tomada de decisões clínicas. Solicitar um estudo bioquímico é um procedimento simples e não há dúvida de que tais análises sejam pedidas de maneira automática, sem que seja avaliado seu valor potencial em uma ocasião clínica específica. Bioquímicos clínicos rejeitam esse fato, mas

tampouco ajudam ao usar o termo, amplamente usado por médicos, “exames de rotina” (que, em geral, referem-se a exames relativamente simples que são realizados com frequência) e até “laboratórios de rotina” (o lugar onde são realizados).

A rigor os estudos devem sempre ser realizados por conta de uma indicação específica, ou seja, porque se supõe que seus resultados irão fornecer informações as quais beneficiarão o acompanhamento do paciente. Entretanto, é inegável que exames solicitados sem uma razão específica podem, às vezes, fornecer informações valiosas. Muitos médicos podem citar ocasiões em que um resultado inesperado em um “exame de rotina” deu uma pista essencial para o diagnóstico de um caso difícil. Mais frequentemente, um resultado inesperadamente anormal pode gerar uma ansiedade considerável e envolver mais estudos para elucidar sua causa até se chegar à conclusão de que a anormalidade bioquímica não tinha qualquer significância clínica.

A probabilidade de os estudos auxiliarem o médico é considerável, desde simples e baratos exames de urina até a realização de ressonância magnética com equipamentos caríssimos. Existe uma tendência, compreensível, de os bioquímicos clínicos imaginarem que tais estudos têm uma preeminência frente outras investigações especiais. Em algumas ocasiões, eles têm de fato; em outras, menos atuação. Enquanto isso, em muitas, seu valor aumenta muito se os resultados são considerados em conjunto com outros exames, como os de imagem, por exemplo. O médico deve estar ciente de toda a variedade de exames disponíveis, mas também precisa ponderar suas vantagens e limitações. O bioquímico clínico também necessita estar ciente do valor de outros estudos, de modo a considerar os exames bioquímicos em um contexto. Assim, pode-se traçar uma opinião sobre sua conveniência e sobre a interpretação de seus resultados em circunstâncias clínicas específicas. Tem sido um dos objetivos dos editores assegurar tais informações, quando relevantes, neste livro.

Os processos de adquirir e interpretar dados bioquímicos são complexos. A interpretação correta requer que o contexto clínico e a razão da solicitação sejam compreendidas apropriadamente, pois, de outra maneira, o resultado terá pouco valor. Esse capítulo explora os vários tipos possíveis de dados bioquímicos e como eles podem ser utilizados na prática clínica.

TIPOS ESPECÍFICOS DE EXAMES BIOQUÍMICOS

Diagnóstico

Diz-se que o diagnóstico na medicina é uma arte, não uma ciência, embora o processo diagnóstico seja passível da análise científica. Realizar um diagnóstico é o equivalente a propor uma hipótese. Uma hipótese deve ser testada por experimentos; e seus resultados podem sustentar ou refutar a hipótese, que talvez então seja apropriadamente estendida, alterada ou descartada em favor de uma alternativa. A validade de um diagnóstico clínico é testada por meio da observação do histórico natural da condição e de sua resposta ao tratamento apropriado ou pelos resultados de exames definitivos: o diagnóstico será confirmado caso eles estejam conforme o esperado pelo conhecimento adquirido em situações anteriores. Do contrário, devem ser reavaliados.

O diagnóstico clínico baseia-se no histórico do paciente e no exame clínico. Levando em consideração a prática geral e hospitalar em conjunto, estima-se que em mais de 80% dos casos um diagnóstico confiável pode ser realizado com base somente no histórico, ou no histórico junto com os resultados clínicos. Mesmo quando isso não pode ser feito, é possível formular um diagnóstico diferencial, ou seja, uma lista de diagnósticos que explicam as observações clínicas. Os resultados dos estudos podem levar ao que se considera o mais provável, fornecendo uma base racional para o tratamento. A observação subsequente indicará se o diagnóstico estava correto.

Embora não necessariamente requerido para o acompanhamento do paciente individual, talvez seja possível estender o diagnóstico clínico por meio de estudos posteriores para determinar a patogênese da condição e, finalmente, suas causas subjacentes. Por exemplo, a medida da troponina no soro pode confirmar o diagnóstico clínico de infarto agudo do miocárdio em um paciente que apresente típicas dores no peito e anormalidades eletrocardiográficas. A angiografia pode ser usada para demonstrar uma arteriosclerose antes da cirurgia ou da angioplastia. A descoberta de hipercolesterolemia pode indicar uma causa para a arteriosclerose. Por fim, um histórico familiar de doença cardíaca prematura pode sugerir que a hipercolesterolemia era hereditária e uma análise da mutação do DNA, revelar o defeito genético subjacente.

Um estudo diagnóstico ideal seria 100% sensível (todos os casos da condição em questão seriam corretamente diagnosticados) e 100% específico (nenhum indivíduo sem a condição seria incorretamente diagnosticado como ela). Os conceitos de especificidade e sensibilidade serão examinados a fundo no [Capítulo 2](#). Na prática, a capacidade dos estudos bioquímicos de fornecer informação diagnóstica precisa é extremamente variável. Por um lado, as técnicas de análise genética estão tornando possível diagnosticar confiavelmente as doenças metabólicas hereditárias *in utero*; por outro, apenas como exemplo, pode ocorrer uma diminuição na concentração de sódio no plasma em diversas condições. Assim, isso não fornece, por si só, um diagnóstico para nenhuma delas.

A análise genética molecular tornou-se uma disciplina em separado e um caso especial no uso de estudos bioquímicos em diagnósticos, já que é utilizada para detectar alguma mutação responsável por uma doença específica. Mesmo quando a

presença da mutação não resulte inevitavelmente no desenvolvimento da doença, ela pode indicar maior suscetibilidade a ela. Entretanto, mesmo indivíduos com o mesmo genótipo para uma característica podem diferir em seus fenótipos. Mas, embora a genética molecular esteja em rápida evolução, muitas condições geneticamente determinadas, como as doenças metabólicas hereditárias, ainda são diagnosticadas com base no seu fenótipo bioquímico.

Com exceção das doenças geneticamente determinadas, o número de condições em que os estudos bioquímicos por si só fornecem um diagnóstico preciso é muito pequeno. Existem alguns motivos para isso. Primeiramente, muitas vezes as mudanças bioquímicas são consequência de um processo patológico comum a muitas condições. Assim, embora a destruição de tecidos leve a uma liberação de enzimas intracelulares no plasma, poucas delas são específicas de um tecido, ou seja, a destruição pode ocorrer por vários motivos: isquemia, exposição a toxinas etc. Em segundo lugar, também é comum que uma variável bioquímica possa ser influenciada por mais de um tipo de processo. Para citar um exemplo comum, a concentração da albumina no plasma pode ser influenciada por mudanças na taxa de síntese e degradação da proteína e por mudanças no seu volume de distribuição. Por sua vez, a taxa de síntese depende do suprimento de substrato e da função hepática, entre outros fatores. Por fim, mesmo quando uma mudança bioquímica é específica a uma condição, ela pode não indicar sua causa e isso pode precisar ser estabelecido antes de que a condição seja tratada de maneira apropriada. Por exemplo, a alta concentração plasmática do hormônio da tireoide tri-iodotironina é uma característica de hipertireoidismo, mas pode ser resultado de diferentes doenças na tireoide e o tratamento adequado para uma pode não ser apropriado para outras.

Quando um estudo bioquímico é utilizado para o diagnóstico, geralmente compara-se o resultado obtido para um paciente com uma faixa de referência, ou seja, a faixa de valores que são esperados em indivíduos aparentemente saudáveis e comparáveis. A teoria das faixas de referência é discutida no [Capítulo 2](#), mas dois pontos requerem ênfase particular aqui.

Em primeiro lugar, a variação natural dos parâmetros bioquímicos é tanta que as faixas de concentrações de componentes do plasma têm grande possibilidade de ser mais estreitas em um indivíduo do que em um grupo (mesmo se o indivíduo se encaixar bem nesse grupo). Além disso, para muitas variáveis bioquímicas há uma sobreposição, por vezes considerável, entre a faixa de valores observada em indivíduos saudáveis e aquelas características da doença. Portanto, o resultado de um exame em um paciente com a doença pode cair na faixa de indivíduos saudáveis e vice-versa. Essa sobreposição ocorre em parte pelo fato de que alguns órgãos têm uma considerável capacidade de reserva. O fígado, os rins, o pâncreas e o intestino delgado são exemplos disso. Em um caso de insuficiência renal crônica, a função renal pode ainda assim ser suficiente para manter a homeostase normal com respeito à composição de fluido corpóreo, mesmo quando metade da capacidade funcional dos rins estiver comprometida. Portanto, não é surpresa que simples medições da função deem resultados normais em pacientes com insuficiência renal. Em casos de pancreatite crônica, a evidência bioquímica do distúrbio funcional (p. ex, de má absorção) geralmente só se torna aparente quando pelo menos 80% da capacidade funcional do pâncreas estiver perdida, embora a característica de fortes dores frequentemente ocorra em estágio prematuro. De maneira similar, a doença do intestino delgado de maneira nenhuma resulta sempre em má absorção.

Quando as medições anteriores de um indivíduo estão disponíveis, os resultados dos exames podem ser comparados com esses valores e não com a faixa de referência. De fato, às vezes são pedidos estudos bioquímicos para fornecer uma “linha de base” contra a qual se avaliarão os resultados de exames futuros, particularmente se houver o risco de uma complicação particular se desenvolver ou se uma mudança puder ser antecipada a partir do histórico natural da doença ou da resposta esperada ao tratamento. Uma mudança na variável bioquímica com relação a resultados anteriores pode ser relevante, mesmo se os dois resultados estiverem dentro da faixa de referência. Assim, um aumento da concentração de creatinina dentro na faixa de referência pode indicar uma perda significativa da função renal e até uma lesão aguda dos rins se o aumento tiver ocorrido rapidamente. O conceito da diferença fundamental entre dois resultados será discutido no [Capítulo 2](#).

A capacidade de um exame bioquímico de fornecer informação diagnóstica pode ser quantificada pelo cálculo de uma função matemática chamada valor preditivo. Conforme será discutido no [Capítulo 2](#), o valor preditivo de um exame diagnóstico depende da prevalência da condição em um grupo de pessoas que passaram pelo exame. Se o exame diagnóstico for usado indiscriminadamente, seu valor preditivo será baixo.

A maioria das investigações bioquímicas realizadas por motivos clínicos envolve a análise do plasma e do soro. Entretanto, mudanças na concentração de substâncias nesses fluidos não necessariamente ocorrem em paralelo a mudanças no conteúdo intracelular ou do corpo inteiro. Ainda assim, essas quantidades podem ser mais relevantes à patologia subjacente. Além disso, medições únicas podem não fornecer informação confiável em situações de estado instável. Por exemplo, a concentração no plasma do hormônio estimulador da tireoide (TSH), que é tipicamente muito baixa em pacientes com hipertireoidismo, pode permanecer baixa durante algumas semanas depois de que tratamento tiver levado o paciente ao eutireoidismo.

Qualquer que seja o motivo da utilização de dados bioquímicos, é essencial que eles sejam confiáveis e estejam disponíveis em tempo de serem úteis. Sob algumas circunstâncias, pode ser necessário sacrificar parte da qualidade para obter um resultado rapidamente, mas, em geral, todos os esforços devem-se concentrar em minimizar a influência tanto de

fatores analíticos quanto pré-analíticos na precisão dos dados. Esse tópico também será considerado com mais profundidade no [Capítulo 2](#).

Conduta

Avaliação da gravidade da doença

A maioria dos estudos bioquímicos é quantitativa e, quanto mais anormal for o resultado, mais provável um distúrbio patológico. Em geral, a extensão da anormalidade do resultado está bem correlacionada com a gravidade da condição, mas esse não é sempre o caso. O exame diagnóstico pode não indicar aquele aspecto da condição mais importante em termos de gravidade; assim, dois pacientes com hepatite podem apresentar um aumento idêntico nas atividades da aminotransferase no plasma (o que sugere dano nos tecidos), mas a condição será considerada mais grave se em um deles o tempo de protrombina estiver prolongado (o que indica uma capacidade funcional hepática desequilibrada). Além disso, a gravidade geral da doença (com relação a seu efeito no paciente) provavelmente depende de muitos outros fatores, como a natureza da condição por si só, a idade do paciente, o estado de saúde anterior e a existência de outras doenças. Por exemplo, a hepatite decorrente da infecção pelo vírus da hepatite A tende a ter bom prognóstico em comparação com aquela causada pela hepatite B ou C.

Prognóstico

Em geral, os resultados de exames bioquímicos são indicadores limitados de prognóstico, mas existem exceções. Por exemplo, a concentração de bilirrubina no plasma durante o diagnóstico em pacientes com cirrose biliar está bem correlacionada com o resultado. Uma alta concentração no plasma de alfa₂-globulina em um paciente com teratoma testicular tem significância prognóstica, mas a concentração de paraproteína em um paciente com mieloma, não. Outros exemplos serão discutidos nos capítulos correspondentes.

Um aspecto do prognóstico é a avaliação de benefícios e riscos de um tratamento. Tem sido observado há bastante tempo que os pacientes não respondem de uma só maneira a um mesmo medicamento. Muitos fatores influenciam na resposta deles, como a nutrição ou o uso concomitante com outros fármacos. Fatores genéticos também são importantes e frequentemente muitos genes estão envolvidos. Farmacogenética ([Cap. 43](#)) é o nome que se dá à ciência que relaciona os efeitos dos genes em nossa resposta com os medicamentos e é um campo em franca expansão na genética molecular que, provavelmente, irá se estabelecer na área de laboratórios diagnósticos clínicos bioquímicos.

Monitoramento do progresso da doença

Embora os dados bioquímicos por si só possam ser de utilidade ou diagnóstico limitado, medições seriadas podem ter um valor considerável no monitoramento do curso da doença e sua resposta ao tratamento. Quanto mais precisamente a variável mensurada se relacionar com o processo patológico subjacente ou anormalidade funcional, melhor servirá para esse propósito.

Entretanto, a razão para uma modificação em uma variável bioquímica não é sempre a mais evidente (ou a mais esperada). Assim, mesmo se uma mudança observada seja a esperada ou desejada, o resultado deve ser interpretado com cuidado. Por exemplo, um aumento na excreção de proteína na urina em um paciente com doença glomerular pode indicar a resolução da condição subjacente, mas pode também ser o resultado da deterioração levando a uma diminuição da taxa de filtração glomerular. Os dados bioquímicos devem sempre ser interpretados à luz da avaliação clínica e dos resultados de outros estudos relevantes, não isoladamente. Ainda assim, a intervenção pode, às vezes, ser ter base em uma mudança bioquímica por si só, caso tenha sido confiavelmente demonstrado que ela supõe uma mudança clínica significativa, como a hipercaliemia em um paciente com insuficiência renal.

Quando as medições seriadas bioquímicas são usadas para acompanhar a resposta ao tratamento, a ausência de uma mudança esperada pode sugerir que o tratamento é inadequado ou inapropriado, ou mesmo que o diagnóstico estava incorreto. No monitoramento de substâncias terapêuticas (TDM, [Cap. 39](#)), as medições bioquímicas podem, na verdade, indicar uma possível causa de não resposta ao tratamento.

Os estudos bioquímicos podem também ser usados para detectar o desenvolvimento de complicações de doenças ou de seus tratamentos antes de que se tornem evidentes clinicamente. Isso possibilita que se tomem as ações adequadas antes de qualquer deterioração clínica. Eles podem até ser usados para evitar complicações: para certos medicamentos, o TDM possibilita a detecção pré-sintomática de concentrações potencialmente tóxicas de um medicamento.

Rastreamento

O rastreamento de doenças implica a tentativa de detectá-la antes que se manifeste por meio do desenvolvimento de um distúrbio clínico. É inerente ao conceito de rastreamento que o acompanhamento apropriado da doença subclínica tenha um benefício potencial ao paciente. O rastreamento pode envolver a avaliação clínica, laboratorial e outros estudos. Para algumas condições (particularmente as doenças metabólicas hereditárias), o rastreamento pode envolver um único exame bioquímico. De qualquer maneira, o termo é também usado com relação à *performance* de uma série de exames bioquímicos (em geral, combinados com outros tipos de estudos) em pessoas saudáveis, na tentativa de detectar um número de condições pela crença de que um conjunto de resultados “normais” – ou seja, resultados dentro dos limites de referência apropriados – descartem esse quadro. Conforme será visto no [Capítulo 2](#), convém um considerável cuidado tanto na elaboração de um exame de rastreamento quanto em sua interpretação. Por mais que um conjunto de resultados “normais” possa ser confortável e, de fato, descarte a presença de certas doenças, eles também podem dar uma falsa impressão e mesmo atrasar o diagnóstico de uma enfermidade em estágio prematuro. Pela maneira com que as faixas de referência são definidas, quanto mais exames são realizados, mais provavelmente um resultado “anormal” (ou seja, fora dos limites de referência) será gerado sem que estejam relacionados com a presença da doença.

Um resultado positivo em um exame de rastreamento por si só não deve ser considerado um diagnóstico. Quando a prevalência de uma condição na população examinada é baixa, o valor preditivo de um resultado positivo é, em geral, mais baixo do que se presume normalmente. Um resultado positivo em um exame de rastreamento deve sempre ser confirmado por outros estudos. A utilização de métodos diretos (p. ex., as amostras de oligonucleotídeos, [Cap. 43](#)) para detectar mutações no DNA é uma exceção. Conduzidos adequadamente, eles são definitivos em detectar mutações, embora não necessariamente o desenvolvimento da doença.

O rastreamento pode ser conduzido em uma população, em grupos que compartilham características comuns ou em indivíduos. De acordo com a natureza da condição em questão, o rastreamento pode ser realizado de modo pré-natal, logo após o nascimento, durante a infância ou na vida adulta. A estratégia adotada dependerá do risco da condição; a probabilidade, da sua presença; e a disponibilidade, de exames de rastreamento apropriados e, inevitavelmente, o custo. O último envolve o custo econômico do programa, mas também o custo pessoal aos indivíduos, como os chamados “falso-positivos” (indivíduos identificados pelo programa, mas que estudos posteriores revelam que não têm a doença em questão) e, no caso de doenças hereditárias, os familiares das pessoas detectadas pelo programa.

Rastreamento populacional

Considerações econômicas e logísticas precedem os rastreamentos por doenças em populações inteiras, embora já tenha sido defendido que, por exemplo, todos os adultos (alguns sugerem só homens, outros homens e mulheres) devem ser rastreados para a hipercolesterolemia. Embora esse procedimento inevitavelmente leve à identificação de um significativo número de indivíduos com altos riscos de doença cardíaca coronária por conta da hipercolesterolemia grave, porém assintomática, tal programa, ainda que desejável, seria muito custoso. Já se ponderou que os recursos seriam mais bem empregados em medidas para otimizar a saúde da população em geral por meio do incentivo de uma dieta e um estilo de vida saudáveis.

Rastreamento seletivo

O rastreamento bioquímico seletivo de doenças já é praticado extensivamente em países desenvolvidos. Os programas de rastreamento neonatal de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, anemia falciforme e fibrose cística são os exemplos mais conhecidos. Com o advento da espectrometria de massa em tandem, é possível rastrear mais condições como os distúrbios de oxidação de ácidos graxos de meio de cadeia, algumas acidoses e a forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita, usando uma mínima quantidade de sangue e a um custo razoável. Esses rastreamentos complementam uma cuidadosa investigação clínica do recém-nascido para condições como catarata congênita, ânus imperfurado etc.

Nos casos em que uma condição é particularmente comum em um grupo definido, o rastreamento pode ser apropriado, mesmo que não seja para a população em geral. O exame pré-natal da doença de Tay-Sachs em judeus asquenaze é um exemplo.

Para a hipercolesterolemia, o rastreamento seletivo é um procedimento mais praticável do que a investigação populacional. Ele pode ser conduzido em pessoas nas quais existam uma alta probabilidade de hipercolesterolemia. Por exemplo, membros de uma família com histórico familiar da mesma ou doença cardíaca prematura. Esse rastreamento seletivo pode também ser direcionado a pessoas que já apresentem altos riscos de doença cardíaca coronária, como se forem fumantes ou tiverem hipertensão ou diabetes de tipo 2, cujo risco seria aumentado em caso de hipercolesterolemia. Outros exemplos de rastreamento seletivo serão discutidos em outros capítulos desse livro.

Rastreamento individual

São exemplos de rastreamento individual incluem os pré-natais em feto por doença hereditária quando um filho anterior dos pais tiver a condição, ou quando houver um histórico familiar contundente da condição. Esse tipo de rastreamento já foi praticado por algum tempo no caso de certas doenças hereditárias, mas o número destas, para as quais se pode realizar o rastreamento, cresce rapidamente, agora que as mutações responsáveis por doenças hereditárias estão aumentando. Sem dúvida será possível tratar algumas dessas condições *in utero*, porém hoje em dia o rastreamento pré-natal está direcionado principalmente à detecção de condições com consequências graves a ponto que seja considerado apropriado interromper a gravidez, caso haja uma anormalidade genética. Dado seja possível esse resultado, é claramente essencial que, se o diagnóstico tiver base somente no resultado do exame de rastreamento, este deve fornecer resultados precisos e inequívocos.

Outros usos dos estudos bioquímicos

Todos os usos das investigações bioquímicas discutidos até aqui levam a um potencial benefício ao paciente. Outros usos importantes são a prestação de informação para ensino, pesquisa e saúde pública e frequentemente estarão relacionados com uma das categorias discutidas. Embora esses dados não sejam de benefício imediato ao paciente, tais áreas são imensamente benéficas à população, fornecendo informação fundamental ao avanço do conhecimento. Esse uso tem implicações éticas e está cada vez mais sujeito à fiscalização de organismos como a rede de comitês de ética em pesquisa. O uso de investigações bioquímicas para avaliar a função de um órgão de potenciais doadores para transplante é um exemplo de estudos realizados primariamente para o benefício de terceiros. A coleta de dados sobre distúrbios específicos, como o UK Renal Registry para pacientes em diálise, pode ajudar a melhorar o padrão do atendimento a grupos seletos de pacientes, ao comparar os resultados alcançados por diferentes centros com alvos predefinidos.

Extensos estudos bioquímicos estão sendo realizados atualmente durante ensaios clínicos de medicamentos, já que podem ser requeridos como parte da avaliação da eficácia destes, mas também como parte essencial para a detecção de uma possível toxicidade.

Os estudos também podem ser realizados para benefício do médico em vez do paciente. Poucos são os clínicos que não se sentiram culpados ao menos uma vez por solicitar exames bioquímicos para reassegurar-se. A suposição é de que, se os resultados de vários testes estiverem dentro dos limites de referência, não poderão estar presentes as condições pelas quais as anormalidades são conhecidas. Como já foi enfatizado, essa suposição é errônea e qualquer tentativa de reassegurar-se pode ser infundada. Os estudos bioquímicos devem ser pedidos por uma das razões discutidas no capítulo dedicado a isto desse livro, e não “rotineiramente”. Da mesma maneira, a equipe médica iniciante não deve ser pressionada para pedir exames desnecessários para satisfazer aos veteranos.

É lamentável que exista uma crescente percepção em médicos sobre a necessidade de realizar várias investigações em caso de litígio subsequente. Mesmo que seja compreensível, não deve ser necessário se os estudos forem pedidos e realizados em resposta a circunstâncias clínicas individuais. Sempre haverá outros estudos que podem ter sido feitos, mas não se deve culpar um médico que deixou de realizar um que não era clinicamente indicado, seja com base no histórico natural da doença ou na resposta prevista e nas complicações conhecidas de um tratamento.

CONCLUSÃO

Os dados biológicos são usados extensivamente na medicina, tanto no acompanhamento de pacientes quanto em pesquisa. Mas, antes que um estudo seja pedido, a razão para realizá-lo sempre deve ser considerada. Analisadores automatizados podem realizar muitos testes a baixo custo com relação ao gasto total de saúde, mas isto não é negligenciável. Pode também haver um custo para o paciente. Punções venosas repetidas para obter sangue para exames de “rotina” são, no melhor dos casos, desagradáveis e, no pior, podem causar uma queda significativa nos hematócritos, sobretudo em crianças pequenas. O manual de laboratório de um hospital conhecido por um dos autores continua o seguinte conselho para a equipe médica iniciante: “Se você necessitar de conselho ou tempo para pensar, peça; não peça um hemograma completo ou medição de ureia e eletrólitos”. Em comum com outros estudos, os bioquímicos devem ser requisitados para responder a questões específicas; se não houver pergunta, o resultado não poderá dar uma resposta.

Leitura complementar

Asher R. Richard Asher talking sense. A selection of his papers edited by Sir Francis Avery Jones. London: Pitman Medical; 1972.

Uma coleção de ensaios por um médico de pensamentos claros; suas observações sobre o uso do senso comum na medicina, incluindo o uso do laboratório.

Fraser CG. Interpretation of clinical chemistry laboratory data. Oxford: Blackwell Scientific; 1986.

Um relato conciso, mas bastante completo, sobre o uso de dados laboratoriais, sua aquisição e interpretação, que é relevante para esse e o próximo capítulos. Deve ser leitura obrigatória para os bioquímicos clínicos.

NCBI. One size does not fit all: the promise of pharmacogenomics, <http://www.auburn.edu/academic/classes/biol/3020/iActivities/CGAP2/Pharmacogenomics%20Factsheet.htm>; [Accessed 20.09.12].

Uma introdução concisa ao tema.

Aquisição e interpretação de dados bioquímicos

Helen Bruce • Marta Lapsley

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

A REQUISIÇÃO DO EXAME

FATORES QUE AFETAM O RESULTADO DOS EXAMES

Fatores pré-analíticos

Fatores endógenos

Fatores analíticos

Fatores pós-analíticos

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Normal e anormal

O significado de normal

Valores de referência

Comparação dos resultados observados com limites de referência

Comparação com resultados de valores anteriores

O VALOR PREDITIVO DOS EXAMES

Introdução

Prevalência e valor preditivo

Aplicações práticas do modelo de valor preditivo

Curvas operativas características do receptor

Razões de probabilidade

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

No [Capítulo 1](#), foi enfatizado que todas as investigações na medicina deveriam ser realizadas para responder a perguntas específicas. Os dados bioquímicos obtidos devem ser considerados com relação à razão do pedido e em um contexto de compreensão dos mecanismos relevantes normais fisiológicos e bioquímicos de resposta à doença. Um dos objetivos de qualquer laboratório é assegurar que esses dados estejam disponíveis de maneira oportuna e que sejam gerados eficientemente. Alcançar esse objetivo requer uma atenção cuidadosa a cada etapa do processo, desde a encomenda do estudo, a coleção das amostras necessárias, seu transporte até o laboratório e análise até a entrega do relatório ao médico, com as ações tomadas e a avaliação das mesmas. Dentre essas muitas etapas, a interpretação de bioquímicos clínicos agrega um valor considerável aos dados. O volume de trabalho da maioria dos laboratórios é tão grande, que seria impossível (e também desnecessário) adicionar comentários a todos os relatórios (p. ex., quando os resultados são claramente normais). Os

comentários interpretativos (que podem ser individuais ou com base em regras) são mais provavelmente feitos em exames pouco comuns ou nos casos em que os requerentes tenham experiência limitada no tipo de estudo em questão. Os típicos relatórios que requerem uma interpretação mais detalhada incluem aqueles com dados no limite do normal, resultados que não são consistentes com as descobertas clínicas, dados aparentemente contraditórios e mudanças nas variáveis bioquímicas durante exames da função dinâmica.

A REQUISIÇÃO DO EXAME

A primeira etapa na realização de um estudo bioquímico é o preenchimento de um formulário, muitas vezes eletrônico, que irá provocar a coleta das amostras apropriadas e instruir o laboratório sobre os estudos que serão realizados. Dependendo do motivo do pedido, da *expertise* do médico e da prática do laboratório, o pedido pode ser simplesmente de uma ou mais análises do fluido corpóreo; de um conjunto (frequentemente chamado de “perfil”) de estudos padrão (p. ex., “testes da função tireoide”); de um procedimento mais completo, como o exame da função dinâmica envolvendo a coleção de amostras seriais depois de um estímulo específico, ou um pedido aberto para se realizar quaisquer análises consideradas apropriadas pela equipe do laboratório para responder à pergunta formulada no pedido. A maioria dos exames bioquímicos se enquadra nas primeiras duas categorias.

A informação requerida quando um exame é pedido está resumida na [Tabela 2.1](#).

TABELA 2.1 Informação necessária ao requerer uma investigação bioquímica

Informação	Motivo
Nome do paciente, número de identificação ^a (p. ex., do hospital), data de nascimento, sexo	Identificação e interpretação dos resultados (idade, sexo)
Endereço residencial do paciente para atenção primária	O endereço pode ser útil se forem encontrados resultados muito anormais
Endereço de retorno (p. ex., enfermaria, clínica, consultório; telefone/ <i>pager</i> para caso de urgências)	Entrega do relatório
Nome do médico (e número do telefone/ <i>pager</i>)	Articulação Auditoria Cobrança
Detalhes clínicos (incluindo o tratamento com medicamentos)	Justificativa do pedido Auditoria Interpretação Seleção de análises apropriadas Escolha do método analítico (para evitar interferência de fármacos)
Exame(s) requerido(s)	Instrução ao analista
Amostra(s) requerida(s)	Instrução ao flebotomista
Data (e tempo ^b , caso seja apropriado)	Identificação Interpretação (com pedidos temporais/sequenciais)

^aNo Reino Unido, é obrigatório fornecer o número do serviço nacional de saúde.

^bTambém consiste em boa prática o registro do horário no qual o paciente e a amostra são recebidos no laboratório

FATORES QUE AFETAM O RESULTADO DOS EXAMES

A geração de dados bioquímicos está potencialmente sujeita a erros em todas as etapas do processo. É essencial que as fontes de erro sejam identificadas e compreendidas, de modo que seus efeitos possam ser minimizados.

As fontes de erro em exames bioquímicos são convencionalmente descritas em três categorias:

- Pré-analíticas: ou seja, tanto fora ou dentro do laboratório, mas antes de a análise ser realizada
- Analíticas: podem ser aleatórias (p. ex., devido à existência de uma substância que interfere na amostra)
- Pós-analíticas: ou seja, que ocorrem durante o processamento ou transmissão de dados, ou com relação à interpretação dos dados.

Fatores pré-analíticos

Os fatores pré-analíticos podem parecer estar além da competência dos bioquímicos clínicos, mas os órgãos de credenciamento estão cada vez mais esperando que os laboratórios se responsabilizem por todos os aspectos dos exames. Os laboratórios deveriam se assegurar de que os médicos que pedem estudos e a equipe responsável por coletar as amostras entendam os problemas que podem surgir, de modo que as amostras sejam coletadas e transportadas adequadamente.

Os fatores analíticos estão em duas categorias: aqueles que estão relacionados com as amostras obtidas para análise (fatores técnicos) e aqueles diretamente ao paciente (fatores biológicos).

Fatores técnicos

Os fatores técnicos incluem:

- Correta identificação do paciente
- Preparação apropriada do paciente, quando necessária
- Coleta das amostras em um recipiente apropriado com o correto anticoagulante ou conservante
- Rotulação precisa do recipiente depois que a amostra já tiver sido coletada (não antes, visto que, dessa maneira, há risco maior de que a amostra seja armazenada em um recipiente com o nome de outro paciente). A rotulação primária de uma amostra com código de barras na fonte reduz o risco de má rotulação no laboratório
- Transporte rápido e seguro até o laboratório. Algumas amostras necessitam ser transportadas em condições especiais – por exemplo, sangue arterial para “gases sanguíneos” em uma seringa vedada em mistura de água gelada; pedidos de sangue, urina e porfirinas fecais devem ser protegidos da luz.

É necessário tomar cuidado durante a coleta das amostras para evitar contaminação (p. ex., com fluido de um gotejador), hemólise do sangue ou hemoconcentração (devido à aplicação prolongada de um torniquete). Precauções apropriadas também são necessárias durante a coleção e transporte de urina, fezes, líquido cefalorraquidiano ou tecidos. Amostras conhecidas por serem infecciosas (p. ex., de pacientes portadores do vírus da hepatite B ou HIV) são ocasionalmente manejadas de maneira especial, mas é de boa prática manejar todas as amostras como se todas fossem potencialmente perigosas.

No momento do recebimento no laboratório, é necessário checar o nome do paciente e outras identificações na amostra, junto com os detalhes do formulário de requisição, seja na versão em papel ou eletrônica. A amostra e o formulário devem ser rotulados com um único e idêntico número. Conforme os formulários eletrônicos se tornam mais comuns, a maioria das amostras tem sido rotulada com um único código de barras na fonte. Recipientes secundários (p. ex., alíquotas do tubo primário) devem também ser identificados com os detalhes do paciente e com o mesmo número único do recipiente primário. A robótica pré-analítica automatizada e sistemas de rastreamento podem minimizar o número de intervenções manuais requeridas durante o manejo das amostras, o que reduz o risco de erros. Todos esses processos são facilitados se os sistemas de computador de clínicas tiverem ligações eletrônicas com o sistema de informação do laboratório.

Os laboratórios deveriam apresentar um protocolo escrito (procedimentos operativos-padrão) para o recebimento e manejo de todas as amostras, a fim de assegurar uma identificação verdadeira das amostras durante todo o processo analítico.

Fatores biológicos

Vários fatores diretamente relacionados com o paciente podem influenciar as variáveis bioquímicas, além dos processos patológicos. Eles podem ser convenientemente divididos em fatores endógenos (intrínsecos ao paciente) e exógenos, que são impostos pelas circunstâncias do paciente. Eles estão resumidos na [Tabela 2.2](#).

Além disso, todas as variáveis bioquímicas mostram alguma variação intrínseca, tendendo a variar aleatoriamente em torno dos valores típicos para o indivíduo.

Fatores endógenos

Idade. Os valores de referência (mencionados com mais detalhe adiante, neste capítulo) para muitas variáveis bioquímicas não variam significativamente com a idade durante a vida adulta. Alguns, no entanto, são diferentes durante a infância, particularmente no período neonatal. Um exemplo conhecido é a atividade plasmática da fosfatase alcalina, que é maior em crianças, sobretudo durante o surto de crescimento puberal, do que em adultos. As concentrações de colesterol no plasma tendem a crescer com a idade, mas caem levemente após os 70 anos; as concentrações de ácido úrico tendem a aumentar com a idade. Levando em consideração que a função renal tende a declinar com a idade, é possível antecipar que as concentrações de creatinina no plasma cresceriam com a idade, mas a tendência de perda de massa muscular nos idosos tem um efeito de equilíbrio. Outras mudanças relacionadas com a idade serão discutidas mais adiante neste livro.

Sexo. Além das óbvias diferenças nas concentrações de hormônios gonadais no plasma entre homens e mulheres adultos, outras substâncias apresentam diferenças relacionadas com a concentração, em geral pelo fato de seu metabolismo ser influenciado por tais hormônios. Assim, as concentrações totais de colesterol tendem a ser maiores em homens saudáveis que em mulheres até a menopausa, depois da qual as concentrações em mulheres tendem a aumentar. Em geral, diferenças relacionadas com o sexo nas variáveis bioquímicas são menores entre meninos e meninas pré-puberdade, enquanto as diferenças entre homens e mulheres adultos diminuem após a menopausa.

Quando a idade e o sexo são determinantes importantes do nível da variável bioquímica, as medições em pacientes devem ser consideradas com relação aos valores de referência para sua idade e sexo, para que se obtenham conclusões válidas.

Mudanças em muitas variáveis bioquímicas ocorrem durante a gravidez e, quando necessário, as medições devem ser comparadas com valores de referência apropriados a essa fase da gestação. A bioquímica da gravidez será considerada com mais detalhes no [Capítulo 22](#).

Origem étnica. A atividade da creatinofosfoquinase no plasma tende a ser maior em pessoas de ascendência africana subsaariana que em caucasianos (em geral, até três vezes maior que o limite de referência; pessoas de origem sul-asiáticas podem ter valores intermediários). Fora isso, não há diferenças significativas nos valores típicos da maioria das variáveis bioquímicas entre indivíduos de diferentes origens que vivem em uma mesma região.

Massa corpórea. Indivíduos obesos tendem a apresentar concentrações maiores de insulina e triglicerídeos no plasma em comparação com os magros, e têm risco maior de desenvolver diabetes do tipo 2 e doença cardiovascular. A produção de creatinina está relacionada com a massa muscular e a sua concentração no plasma pode estar acima da faixa de referência comum em um indivíduo musculoso, ainda que tenha uma taxa de filtração glomerular normal. A excreção de urina em 24 horas de várias substâncias é maior em pessoas com mais massa corpórea. No entanto, a massa corpórea tem um efeito limitado nas *concentrações* de substâncias em fluidos corpóreos, embora, é claro, seja um importante determinante das *quantidades* totais de muitas substâncias do corpo.

Fatores exógenos. Muitos fatores exógenos podem influir profundamente nas concentrações de variáveis bioquímicas, mesmo em indivíduos saudáveis, como a hora do dia, o estresse, a postura, a condição de jejum, uso de medicamentos, prática de exercício e doenças concomitantes ([Tabelas 2.2 e 2.3](#)).

TABELA 2.2 Alguns fatores biológicos que afetam as variáveis bioquímicas

Fator	Exemplo
Endógeno	
Idade	Colesterol Fosfatase alcalina Urato
Sexo	Gonadotrofinas Esteroides gonadais
Massa corpórea	Triglicerídeos
Exógeno	
Tempo	Cortisol (diário) Gonadotrofinas (em mulheres, catamenial) 25-hidroxivitamina D (sazonal)
Estresse	Cortisol Prolactina Catecolaminas
Postura	Renina Aldosterona Proteínas
Consumo de comida	Glicose Triglicerídeos
Medicamentos	Tabela 2.3 e texto

TABELA 2.3 Alguns exemplos de efeitos *in vivo* dos medicamentos nas variáveis bioquímicas

Medicamentos	Efeitos	Mecanismos
Glicocorticoides	Diminuição do cortisol no plasma	Supressão da secreção de ACTH
Diurético Tiazida	Diminuição de potássio no plasma	Aumento da excreção renal de potássio
Estrogênios	Aumento da tiroxina total do plasma	Aumento da síntese de proteínas de ligação
Fenitoína, fenobarbital, álcool	Aumento da γ -glutamilttransferase no plasma	Aumento da síntese de enzimas (indução de enzimas)

Mudanças que dependem do tempo. Mudanças de ritmo ocorrem em muitas funções fisiológicas e se refletem nas mudanças nos níveis de variáveis bioquímicas com o tempo. A base do tempo pode ser diurna (relacionada com o período do dia, mas geralmente relacionado com o ciclo dormir-despertar), catamenial (relacionado com o ciclo menstrual) ou sazonal. Além disso, alguns hormônios são secretados em surtos esporádicos (p. ex., o hormônio do crescimento); quando isso ocorre, pode ser útil coletar algumas amostras de sangue por um curto período de tempo e basear as decisões clínicas em um valor mediano.

A substância mais conhecida por apresentar variação diurna na concentração é o cortisol. Sua concentração chega ao mínimo à meia-noite, aumenta rapidamente até alcançar o pico às 8h-9h e depois declina com o passar do dia. Os valores observados devem ser comparados com os valores de referência para momentos específicos e as amostragens no horário de pico ou baixa são as mais informativas. Outras substâncias com ritmos diurnos (mas em menor medida) incluem o hormônio estimulador da tireoide, testosterona e prolactina.

Algumas substâncias apresentam variações com uma base de tempo diferente. Nas mulheres, durante os anos reprodutivos, o ciclo menstrual está associado a mudanças regulares nas concentrações de gonadotrofinas, estrogênios e progesterona. As medições por motivos diagnósticos devem ser feitas no momento apropriado do ciclo: por exemplo, um aumento da concentração de progesterona no plasma sete dias antes do surgimento do próximo ciclo menstrual deve ser considerado como uma indicação de que a ovulação ocorreu.

A concentração de 25-hidroxicolescalciferol varia com a estação e é maior no verão que no inverno.

Estresse. Por preocupação com o paciente, é recomendável minimizar o estresse em todos os momentos, o que é particularmente importante com relação à amostragem de sangue para substâncias que sejam reativas ao estresse (em geral, pelo aumento). Os hormônios da hipófise e adrenais são particularmente afetados. Assim, as concentrações do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), cortisol, prolactina, hormônio do crescimento e catecolamina no plasma aumentam como resposta ao estresse. De fato, esse efeito é utilizado nos estudos da função da hipófise. No entanto, evitar o estresse é vital para coletar amostras na medição desses hormônios em outras circunstâncias.

Postura. A postura tem efeito significativo em uma grande variedade de substâncias. A mais conhecida delas é a atividade da renina no plasma e a concentração da aldosterona. Ambas são maiores na postura ereta que na deitada (ou mesmo sentada), particularmente pouco depois da mudança de posição, como resultado da diminuição do fluxo de sangue renal.

O efeito na postura sobre certas substâncias é menos notado. Quando as pessoas estão de pé, há tendência maior de que o fluido se mova do compartimento vascular ao intersticial do que quando estão deitadas. Pequenas moléculas e íons em solução se movem com a água, mas as macromoléculas e os grupos de moléculas menores ligados a elas, não. O resultado é que as concentrações de proteínas, incluindo as lipoproteínas e as substâncias ligadas por proteínas como, por exemplo a tireoide e outros hormônios, o cálcio e o ferro, tendem a ser aproximadamente 10% mais altas quando o indivíduo está em posição ereta do que quando está reclinado. Valores intermediários ocorrem quando está sentado. Esse efeito pode ser relevante quando os valores obtidos pelos indivíduos atendidos de maneira ambulatoria são comparados com os que estão internados.

Consumo de comida. As concentrações de muitas substâncias variam com relação ao consumo de comida. Exemplos frequentemente encontrados incluem a glicose, os triglicerídeos e a insulina; suas concentrações no plasma aumentam após uma refeição, de modo que eles devem, em geral, ser medidos em estado de jejum, a menos que o efeito de um consumo recente (como no teste de tolerância à glicose) esteja sendo examinado. Alguns componentes específicos da dieta podem afetar as variáveis bioquímicas; o consumo de carne vermelha horas antes da flebotomia pode aumentar as concentrações de creatinina no plasma em até 30% com relação aos períodos de jejum. Uma refeição rica em proteínas resulta no crescimento da síntese de ureia e aumenta a concentração de ureia no plasma. Hábitos alimentares de longo prazo também podem afetar significativamente as variáveis bioquímicas (p. ex., o colesterol).

A excreção urinária de muitas substâncias depende altamente do seu consumo e, embora alguns laboratórios publiquem faixas de referência para elas, essas faixas são muito amplas. Ao avaliar a significância da excreção de substâncias na urina, é importante considerar o seu consumo e, portanto, a sua excreção esperada se a função renal estiver normal. Assim, por exemplo, uma baixa excreção urinária de sódio é uma resposta normal à depleção de sódio.

Drogas. As drogas, seja no uso terapêutico, social ou outro, podem ter profundos efeitos nos resultados de exames bioquímicos. Esses podem-se ocorrer devido a interações *in vivo* ou *in vitro*.

As interações *in vivo* ocorrem mais frequentemente e podem estar ligadas às ações diretas ou indiretas nos processos fisiológicos ou às ações patológicas. Existem numerosos exemplos de cada categoria e alguns dos mais conhecidos estão indicados na [Tabela 2.3](#). Outros serão discutidos adiante neste livro.

As consequências patológicas da ação de fármacos *in vivo* podem ser idiossincráticas (imprevisíveis) ou estar relacionadas com a dose. Uma mudança bioquímica mensurável pode ser a primeira indicação do efeito colateral de um medicamento e os exames bioquímicos são amplamente usados para esse motivo, tanto para aquelas de uso consolidado (p. ex., medição da atividade da creatina quinase no soro em pacientes tratados com estatinas) ou aquelas em fase de testes.

Os fármacos também podem interferir em análises *in vitro* (esse é um fator estritamente analítico, mas está mencionado aqui por uma questão de completude). Por exemplo, elas podem inibir a geração de um sinal ou reagir de maneira cruzada com a substância em questão, dando, assim, um sinal de alto espúrio. Esse campo é vastamente documentado, mas a introdução de novos medicamentos significa que novos exemplos dessa fonte de erro estão sendo descritos continuamente.

Outros fatores. O exercício físico causa um aumento transitório na concentração de potássio no plasma e na atividade da creatina quinase; a última costumava ser um fator de confusão no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio em um paciente

que apresentou dores no peito enquanto se exercitava, até que a medição da troponina especificamente cardíaca tenha sido introduzida. Até mesmo cirurgias simples podem causar aumento na creatina quinase como resultado de danos musculares. Os danos no tecido durante uma cirurgia também podem causar hipercaliemia transitória. Cirurgias mais complexas e doenças severas podem suscitar uma “resposta metabólica ao trauma” (Cap. 20), que pode levar a mudanças em muitas variáveis bioquímicas.

Varição biológica intrínseca. As contribuições à variação biológica discutidas até agora são previsíveis e podem ser tanto evitadas quanto toleradas na interpretação dos resultados de exames. No entanto, os níveis de substâncias também mostram variações aleatórias em torno dos níveis homeostáticos. Essa variação contribui para a imprecisão geral das medições e também deve ser considerada na interpretação dos resultados do exame, assim como é relevante quando se determinam os objetivos de precisão analítica (ver adiante).

A variação biológica intrínseca pode ser medida por meio da coleta de amostras de um pequeno grupo de indivíduos comparáveis por um período de tempo (em geral, algumas semanas) sob condições que minimizam a imprecisão analítica. As amostras devem ser manejadas de maneira idêntica e analisadas em duplicatas, usando uma técnica idêntica (p. ex., mesmo instrumento, operador, calibradores e reagentes). Pode ser feito no momento em que as amostras são coletadas ou de uma única vez. Se a segunda alternativa for adotada, as amostras devem ser armazenadas de modo a evitar a sua degradação (p. ex., congelando-as em uma temperatura suficientemente baixa). A utilização do procedimento de um só lote é preferível, visto que elimina a variação analítica entre procedimentos.

Se as amostras forem analisadas em um só lote, a imprecisão analítica (ver adiante) pode ser calculada pelas diferenças das análises duplicadas e dadas por:

$$SD_A = \sqrt{\frac{\sum (\text{diferenças})^2}{2n}}$$

Em que SD é o desvio padrão e n é o número de pares de dados. Se, no entanto, as amostras forem analisadas no momento em que são coletadas, a imprecisão analítica deve ser calculada a partir das análises replicadas de amostras de controle de qualidade.

O desvio padrão de um único conjunto de dados de cada indivíduo é, então, calculado depois de serem excluídos quaisquer valores aberrantes (*fliers*) através da utilização de um teste estatístico apropriado. Esse desvio padrão deverá incluir tanto a variação analítica quando a variação intraindividual (SD_I), de modo que:

$$SD = \sqrt{SD_A^2 + SD_I^2}$$

Uma vez que SD_A é conhecido, a variação intraindividual pode ser então calculada. É também possível calcular a variação interindividual (SD_G , em virtude da diferença nos pontos homeostáticos individuais para a substância entre cada membro do grupo) por meio do cálculo do SD em todos os conjuntos de dados para todos os sujeitos do grupo, uma vez que SD é dado por:

$$SD = \sqrt{SD_A^2 + SD_I^2 + SD_G^2}$$

Os cálculos requeridos podem ser realizados por meio de uma análise de variância técnica, como as oferecidas em vários pacotes de *software* de estatística. Uma abordagem alternativa é o cálculo dos coeficientes de variação (CV) (dado por $(SD \times 100/\text{média})$). Os valores para CV podem ser substituídos por SD nessas fórmulas porque suas médias são similares.

Alguns valores típicos de variação biológica para as substâncias frequentemente medidas estão na Tabela 2.4 (fornecemos uma referência a uma lista mais completa na seção Leituras Adicionais no fim deste capítulo). Deve ser notado que, embora na maioria das instâncias a variação interindividual seja maior que a variação intraindividual, esse não é sempre o caso. Quando não é, isso significa que a extensão da variação natural entre os pontos homeostáticos dos indivíduos é maior que a da variação entre esses pontos. Os tamanhos relativos da variação intra e interindividual têm consequências importantes para a interpretação dos dados analíticos com relação às faixas de referência, conforme será discutido adiante neste capítulo.

Fatores analíticos

É claramente essencial que todos os esforços não sejam poupados para reduzir a possibilidade de erros durante a análise. Um programa de garantia de qualidade rigoroso (discutido no [Cap. 3](#)) é requerido para assegurar a qualidade dos resultados. A produção de relatórios e a sua transmissão ao médico requerente serão discutidas a seguir (Fatores Pós-analíticos).

Os métodos e procedimentos dos exames devem ser selecionados para que se chegue a uma *performance* adequada; alguns dos fatores importantes que podem afetá-la serão considerados agora. A questão do que se trata uma *performance* adequada também será discutida. É necessário observar que a decisão por padrões de *performance* de análises individuais requer uma apreciação de todos os fatores envolvidos: esforços para reduzir o volume das amostras (uma consideração importante na prática pediátrica e, particularmente, neonatal) podem afetar a precisão; o requerimento de prazos muito apertados também pode influenciar. Outros fatores importantes incluem o custo, a instrumentação e a variedade de habilidades da equipe.

Faixa analítica. O teste selecionado deve ser capaz de mensurar a substância em questão em uma faixa inteira de concentrações que podem ocorrer. Medir grandes quantidades de uma substância costuma ser mais fácil que medir pequenas quantidades (embora diluir a amostra possa ser necessário para levar a concentração à faixa de *performance* aceitável, como no caso de evitar a não linearidade do sinal para a concentração). Deve-se notar, no entanto, que se a diluição for empregada, a sua validade deve ser estabelecida por estudos apropriados para demonstrar que a diluição por si só não afeta a relação entre a concentração da substância e o sinal gerado. Nem sempre é possível elaborar uma análise que tenha um baixo limite de detecção (como nos casos do nível mínimo de substância que possa ser confiavelmente distinguida de zero, geralmente tomada como o sinal médio gerado por zero padrão mais dois desvios padrões); esse já foi um problema particular na análise de certos hormônios, pois a sua concentração no plasma pode estar em uma faixa nano ou até mesmo picomolar, mas está se tornando cada vez menor com a introdução de técnicas de análise mais sensíveis.

Para algumas substâncias, a necessidade de poder medir as concentrações em faixas muito amplas pode trazer problemas; por exemplo, o efeito da alta dosagem em imunoanálises de prolactina e gonadotrofina coriônica humana. Esse termo se refere à diminuição do sinal que ocorre em altas concentrações como resultado de sítios vinculantes na captura, pois anticorpos rotulados são ocupados por moléculas separadas da substância em vez de causar uma ligação cruzada entre eles (a situação normal quando há anticorpos em excesso). Para a proteína C reativa (PCR) no sêrum, o requerimento de que seja possível medir as concentrações de maneira precisa em duas faixas diferentes (PCR “de alta sensibilidade” como marcador de risco cardiovascular ou marcador de septicemia neonatal e PCR como marcador inflamatório) levou à introdução de análises separadas para cada uma das duas faixas de concentração.

Precisão e predisposição. A precisão reflete a habilidade de uma análise de produzir um resultado que mostre o valor verdadeiro. A imprecisão é a diferença numérica entre a média de um conjunto de medições replicadas e o valor verdadeiro. O termo “predisposição” é geralmente preferível à “imprecisão” na medicina laboratorial, visto que implica uma característica persistente em vez de um efeito ocasional. Ocorre pelo erro sistemático (veja precisão adiante) e pode ser positivo (o resultado é mais alto que o resultado verdadeiro) ou negativo (mais baixo que o resultado verdadeiro) e constante (é o mesmo valor absoluto durante toda a faixa analítica) ou proporcional (tem o mesmo valor *relativo* que o resultado verdadeiro).

Idealmente, as análises devem ser realizadas sem predisposição, mas, considerando que sua extensão e características sejam conhecidas, a previsibilidade da predisposição a torna mesmo problemática na interpretação de dados laboratoriais do que a imprecisão.

Precisão. A precisão reflete a reprodutibilidade. A imprecisão é definida como o desvio padrão para uma série de análises replicadas (ou seja, feitas de uma mesma amostra, pelo mesmo método, sob idênticas condições). Para muitas substâncias, é bastante baixa, resultando em coeficientes de variação (CV, definido como $(SD \times 100) / \text{valor médio}$) de 1% ou menos. Para outros é maior, resultando em CV de até 5%. As imprecisões medianas de algumas substâncias do sêrum, alcançadas por um grupo de laboratórios do Reino Unido, estão demonstradas na [Tabela 2.4](#).

TABELA 2.4 Variação biológica e analítica e consequentes parâmetros de *performance* analítica desejáveis para alguns componentes frequentemente mensurados no plasma, expressos como coeficientes da variação (CV = $(DP \times 100) / \text{média}$)

Substância	Variação intraindividual (%)	Variação interindividual (%)	Imprecisão analítica típica (%)	Precisão analítica desejável (%)	Predisposição analítica desejável (%)
Sódio	0,7	1,0	1,1	0,4	0,3
Potássio	4,8	5,6	1,5	2,4	1,8
Cálcio (total)	1,9	2,8	2,6	1,0	0,8

Magnésio	3,6	6,4	4,5	1,8	1,8
Fosfato	8,5	9,4	3,0	4,3	3,2
Bicarbonato	4,8	5,3	7,4	2,4	1,8
Ureia	12,3	18,3	4,6	6,2	5,5
Creatinina	6,0	14,7	7,9	3,0	4,0
Urato	9,0	17,6	3,3	4,5	4,9
Glicose	4,5	5,8	2,5	2,3	1,8
Bilirrubina (total)	23,8	39,0	6,0	11,9	11,4
Colesterol (total)	5,4	15,2	3,0	2,7	4,0
Triglicerídeos	20,9	37,2	4,1	10,5	10,7
Proteína total	2,7	4,0	3,7	1,4	1,2
Albumina	3,1	4,2	3,4	1,6	1,3
Fosfatase alcalina	6,4	24,8	4,7	3,2	6,4
Aminotransferase alanina	18,0	42,0	4,7	9,0	11,4
γ-Glutamil transferase	13,8	41,0	4,2	6,9	10,8
Creatinofosfoquinase	22,8	40,0	4,2	11,4	11,5

Dados de várias fontes, incluindo o *site* do UKNEQAS (UK National External Quality Assurance Scheme) e Ricos et al no *site* Westgard QC (Leitura complementar).

A imprecisão na análise nunca pode ser inteiramente eliminada. Essa variação analítica é um fator importante a se levar em conta na interpretação de resultados de exames laboratoriais, como será discutido adiante.

A variação ou imprecisão analítica pode ser mensurada pela realização de análises repetidas a partir de uma amostra única e pelo cálculo do desvio padrão dos resultados; ou pela medição duplicada de uma série de amostras, como descrito na seção sobre variação biológica, anteriormente. A imprecisão tende a ser maior quando o sinal gerado por uma análise (p. ex., mudança de cor ou potencial elétrico) é baixo. Para que tenha valor na interpretação dos resultados, a imprecisão deve ser determinada a partir de uma série de concentrações e, particularmente, na região de valores críticos (níveis de decisão), em que uma pequena alteração no resultado pode levar a uma mudança significativa no acompanhamento do paciente.

Especificidade e interferência. A especificidade é a habilidade de uma análise de medir apenas a substância a que se propõe medir. Muitas análises são altamente específicas, mas exceções ocorrem, tanto devido a substâncias exógenas quanto a fármacos que dão um sinal na análise e que fazem com que a concentração/atividade pareça maior do que realmente é. Uma discussão detalhada sobre esse tema está além da abrangência deste capítulo. Alguns exemplos importantes serão mencionados adiante neste livro, e podem ser encontradas mais informações na bibliografia. A interferência é um problema relacionado, mas distinto, em que uma substância altera o sinal dado pela substância analisada, mas não gera um sinal por si só.

Praticidades: o que é uma *performance* desejável? Em seu entusiasmo por métodos analíticos perfeitos, os bioquímicos clínicos devem tomar cuidado para não perder de vista a aplicação do seu trabalho. Um resultado não tem nenhum valor se a predisposição ou a imprecisão torná-lo perigosamente duvidoso; nem terá valor caso o método praticado seja muito complicado ou caro demais, ou se levar muito tempo para ser realizado, de modo que a necessidade pelo resultado tenha expirado quando este estiver disponível.

O que se requer de um exame é que ele seja capaz de fornecer um resultado que responderá à questão postulada. Para dar um exemplo simples, se o requerimento se deu para confirmar que um paciente com características típicas de diabetes cetoacidose tenha, de fato, essa condição, é necessário um exame rápido que confirme a existência de hiperglicemia. Nesse contexto, é pouco relevante se a concentração de glicose no sangue estiver em 30 ou 35 mmol/L (540 ou 630 mg/dL). No entanto, se um teste de tolerância à glicose for solicitado para estabelecer (ou refutar) um diagnóstico de diabetes pelo fato de as características clínicas não serem contundentes o suficiente, o tempo não é tão importante quanto a precisão. A imprecisão ou a predisposição pode levar a um diagnóstico perdido ou que o paciente seja classificado como tendo diabetes e acompanhado como se ele tivesse uma condição que não tem.

Na prática, é raramente necessário sacrificar a precisão para que se obtenha um resultado rapidamente. Contanto que sejam usados de maneira competente e de acordo com procedimentos operativos-padrão, muitos métodos rápidos, incluindo instrumentos de exames chamados *point-of-care* (próximos do paciente), usando técnicas de “química seca”, são intrinsecamente tão confiáveis quanto procedimentos laboratoriais tradicionais. No entanto, embora os bioquímicos clínicos corretamente se esforcem para aumentar a acuidade e a precisão das análises, chega-se a um ponto em que esforços adicionais não resultam em melhoras significativas na confiabilidade dos dados ou no valor que aportam ao cuidado ao paciente. A questão: “O que é uma *performance* desejável?” requer considerações mais detalhadas.

Objetivos analíticos. Numerosas estratégias já foram aplicadas no estabelecimento de padrões desejáveis na realização de exames laboratoriais, os chamados “objetivos analíticos”. Eles têm como base, por exemplo, a opinião de usuários clínicos, especialistas em laboratórios, dados sobre imprecisão, frações arbitrárias das faixas de referência etc. A estratégia mais amplamente aceita na definição de objetivos analíticos baseia-se nos dados sobre imprecisões na análise e variação biológica da substância. O objetivo *desejável* é que a imprecisão analítica deve ser menor ou igual à metade da variação biológica intraindividual.

Expressando a imprecisão em coeficientes de variação (CV), o objetivo é, portanto: $CV_A \pm 0,5 \times CV_I$, em que CV_A é o CV para a imprecisão analítica e CV_I é o CV para a variação intraindividual. Considerando que a imprecisão total é igual à raiz quadrada da soma dos quadrados das imprecisões individuais, então:

$$CV_{TOTAL} = \sqrt{CV_A^2 + CV_I^2}$$

Assim, se o objetivo for alcançado: $CV_{TOTAL} \sim 1,12 \times CV_I$. Isso significa que se o objetivo for alcançado, a imprecisão analítica contribuirá em apenas 12% à imprecisão total do resultado.

Esse conceito foi estendido para englobar objetivos de *performance* ótima ($CV_A \pm 0,25 \times CV_I$) e *performance* mínima ($CV_A \pm 0,75 \times CV_I$). Claramente, quanto menor a precisão analítica, menor será a precisão geral, mas em qualquer nível de imprecisão biológica, incrementos iguais na precisão analítica (ou seja, menor imprecisão) produzirão incrementos relativamente pequenos na qualidade do resultado em geral. Buscar uma perfeição analítica, portanto, pode ser um uso inapropriado de recursos, visto que não agrega valor clínico à tomada de decisão. Alguns exemplos de objetivos analíticos estão na [Tabela 2.4](#). A relevância tanto na variação analítica quanto biológica na interpretação de resultados não deve ser subestimada. Um alto nível de precisão deve ser obtido em todas as faixas de concentrações que, provavelmente, serão encontradas, mas particularmente na(s) faixa(s) crítica(s) para a tomada de decisões.

Essa breve discussão sobre objetivos analíticos se centrou na imprecisão. A predisposição pode parecer menos importante, visto que os resultados da maioria dos pacientes serão comparados com seus próprios valores anteriores ou com faixas de referência obtidas na utilização do mesmo método. No entanto, pacientes podem ir de um centro de saúde a outro e as análises podem ser realizadas por meio de diferentes métodos em uma variedade de ambientes, de modo que a precisão (ou ausência de predisposição) para assegurar a comparabilidade de resultados é também importante. Esse é particularmente o caso quando diagnósticos e decisões de acompanhamento têm como base opiniões de consenso como, por exemplo, os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o diagnóstico de diabetes ou as recomendações de vários órgãos de especialistas para o acompanhamento das hiperlipidemias. Uma abordagem alternativa para minimizar as diferenças entre os métodos é desenvolver orientações ou padrões nacionalmente aceitos. No Reino Unido, um exemplo dessa padronização é a introdução de uma nova fórmula para calcular a taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), a chamada Modificação de Dieta na Doença Renal (MDRD), que atua em paralelo ao método de referência para medir a creatinina ([Cap. 7](#)).

Padrões desejáveis para a predisposição também foram estabelecidos e podem ser combinados com aqueles relacionados com a precisão para produzir padrões de erro total aceitável. Para a predisposição analítica (B_A), o objetivo desejável é dado por:

$$B_A = < 0,25 \sqrt{(CV_I^2 + CV_G^2)}$$

Ele pode ser combinado com o objetivo analítico para imprecisão para que se chegue ao “erro total aceitável” (TE_a), dado por:

$$TE_a = < 0,25 \sqrt{(CV_I^2 + CV_G^2)} + 1,65 (0,5 \times CV_I)$$

O leitor interessado pode ter acesso a uma discussão detalhada sobre esse tema em Fraser (Leitura complementar, adiante). Na prática, esses conceitos são menos amplamente aplicados na realização da análise do que deveriam, mas, idealmente, seu valor deveria ser avaliado para substâncias individuais com base na sua influência no resultado clínico.

Fatores pós-analíticos

Erros podem ainda surgir mesmo depois de a análise ter sido realizada; por exemplo, se cálculos são necessários ou se resultados têm de ser transferidos, manualmente, tanto diretamente pelo analisador em um relatório quanto digitados em uma

base de dados de computador. Até mesmo computadores não estão imunes a erros.

Um erro na transmissão do relatório ao médico responsável pode levar um resultado incorreto a ser usado no acompanhamento de um paciente. Erros de transcrição podem ocorrer caso o resultado seja transmitido telefonicamente, embora essa via possa ser necessária em caso de urgência. Procedimentos rigorosos devem ser seguidos na transmissão de dados por telefone, tanto pelo laboratório quanto pela pessoa que recebe o relatório. Ainda que leve mais tempo, é recomendável que a pessoa que estiver recebendo o relatório o releia para a contraparte no laboratório, de modo que se assegure que tudo foi passado corretamente.

De maneira crescente, a transferência de dados ocorre diretamente do laboratório ao prontuário eletrônico do paciente (PEP). Assim, os relatórios de papel não precisam ser impressos rotineiramente. Quando os últimos são necessários, devem ser transferidos às anotações do paciente. Mesmo nessa etapa (especialmente se houver pacientes com o mesmo nome ou nomes parecidos na mesma área), deve-se ter cuidado; relatórios mal arquivados são, no melhor dos casos, desperdiçados e, no pior, utilizados erroneamente em outro paciente, o que pode ser perigoso.

A etapa final do processo ocorre quando o médico requerente toma decisões com base no relatório. O relatório deve ser interpretado corretamente com relação à situação clínica e a questão que foi suscitada com a requisição. A interpretação pode ser feita por um membro da equipe do laboratório, pelo médico requerente ou pode ser aferida por uma discussão entre eles. No entanto, podem surgir erros nessa etapa, levando a uma decisão clínica inapropriada. A interpretação dos dados será discutida na próxima seção. Encomendar estudos laboratoriais pode parecer um processo simples, mas, nesse ponto, já são conhecidas muitas fontes potenciais de erro. Todos os laboratórios devem-se empenhar em um programa de auditoria no qual ações são continuamente tomadas para manter e melhorar a *performance*, conforme será discutido no [Capítulo 3](#).

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Normal e anormal

Na interpretação dos resultados de um estudo bioquímico, uma dessas questões provavelmente surgirá: “O resultado é normal?” ou, se já tiver sido realizado antes: “O resultado mudou de maneira significativa?”. Discutivelmente, uma questão mais relevante a perguntar é: “O que esse resultado acrescenta ao meu conhecimento, de modo a me ajudar a lidar com essa situação clínica melhor?”. A importância de considerar essa questão mais ampla deveria se tornar aparente a partir da consideração de problemas associados à resposta das primeiras duas questões menos abrangentes.

Quando um estudo é realizado em um indivíduo pela primeira vez, o resultado deve ser avaliado *vis-à-vis* um ponto de referência. Em geral, é avaliado especificamente com base no que se espera de um indivíduo saudável, embora possa ser mais relevante para um indivíduo sintomático avaliá-lo com base no que se espera de um paciente comparável com características clínicas similares. A faixa de valores esperada em indivíduos saudáveis é chamada de “faixa normal”, mas, por várias razões, o termo “faixa de referência” (rigorosamente, “intervalo de referência”) é preferível atualmente.

O significado de normal

As faixas normais foram tradicionalmente definidas com base em medições da substância em questão em uma amostra suficientemente grande de indivíduos de uma população saudável apropriada (p. ex., em termos de idade, sexo ou etnia). Visto que os dados têm uma distribuição Gaussiana, a faixa normal é definida como a faixa de valores dentro de limites especificados por dois desvios padrões abaixo da média e dois desvios padrões acima ([Figura 2.1](#)). Essa faixa engloba 95% dos valores encontrados em uma amostra. Dessa maneira, a maioria das pessoas saudáveis terá um valor da substância dentro dessa margem.

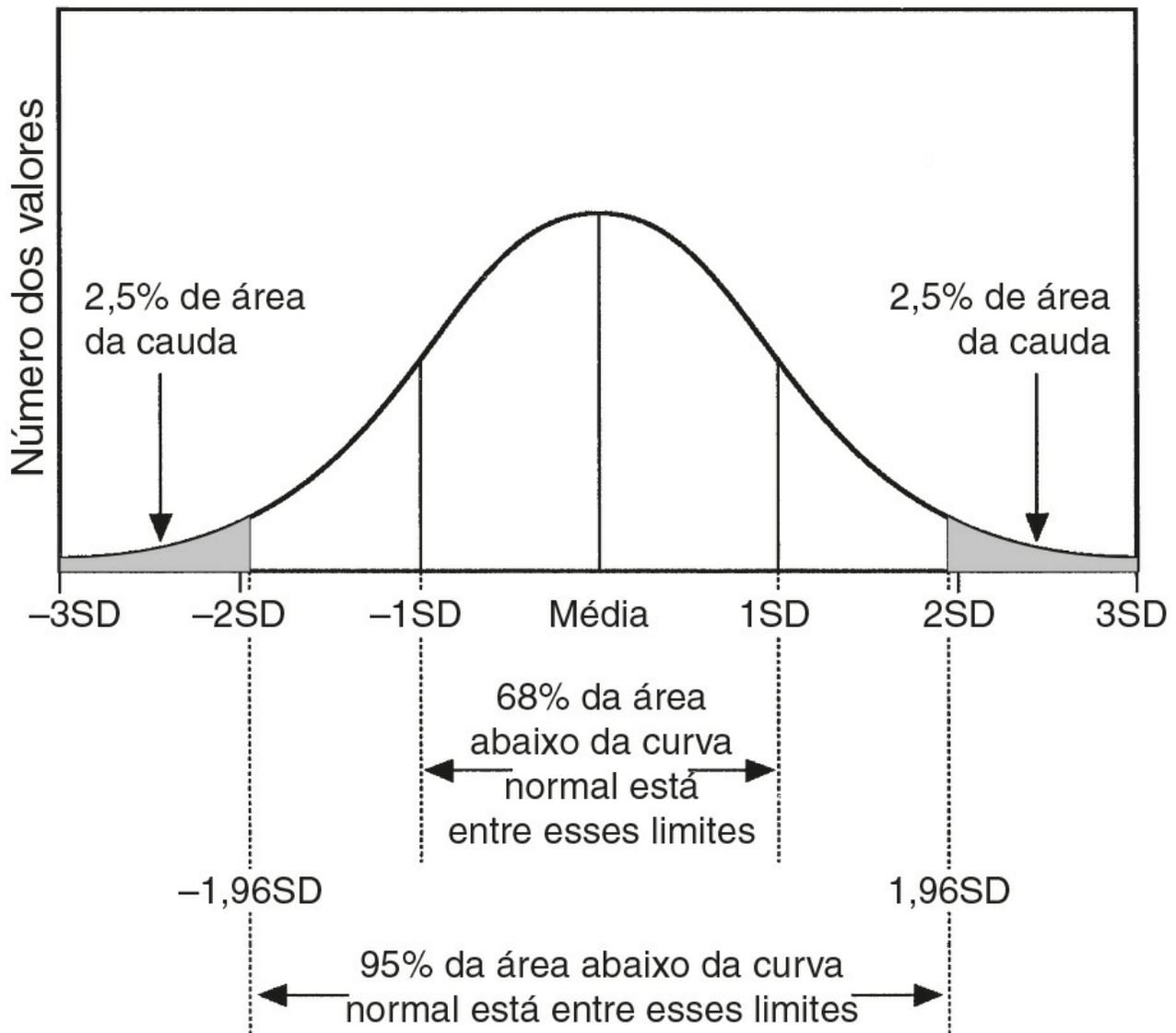


FIGURA 2.1 ■ A distribuição normal (Gaussiana). A faixa normal engloba valores que estão entre dois desvios padrões acima e abaixo da média e inclui aproximadamente 95% de todos os valores.

“Normal” é o termo usado em estatística para descrever a distribuição Gaussiana. Embora o termo “faixa normal” seja estatisticamente válido somente quando a distribuição é Gaussiana, muitas substâncias frequentemente mensuradas no laboratório têm uma distribuição enviesada – mais frequentemente com uma distorção (cauda) em direção aos valores mais altos. Os exemplos incluem a atividade da fosfatase alcalina no plasma e as concentrações de triglicerídeos e bilirrubina. Outra desvantagem de usar o termo “faixa normal” é que a palavra “normal” tem diferentes significados além do usado na estatística. Dado que a faixa normal, como definido anteriormente, engloba somente 95% dos valores característicos da amostra escolhida, 5% dos indivíduos terão valores que estão fora dessa faixa e poderiam, portanto, ser considerados “anormais”, o que é claramente absurdo com relação ao significado mais coloquial da palavra (p. ex., “usual”, “aceitável”, “típico” ou “saudável”).

Em geral, não existe um limite de corte definitivo associado a uma substância, mas há um contínuo de risco crescente conforme aumenta a concentração. Um exemplo excelente disso é o risco de doença cardíaca coronária com o aumento da concentração de colesterol no plasma, que se estende até mesmo abaixo do valor 5 mmol/L (193 mg/dL), geralmente considerado um número apropriado para um indivíduo saudável (de baixo risco). De fato, embora a curva de risco da concentração de colesterol se torne muito rasa nas concentrações baixas, ela não se estira completamente (Fig. 2.2): ou seja, há um contínuo de crescente risco coronário associado a maiores concentrações de colesterol no plasma mesmo na parte mais baixa da faixa de valores que costuma ser encontrada em adultos do Reino Unido. Nesse contexto, portanto, o termo “faixa normal” é potencialmente enganoso: é mais relevante definir valores-alvo, que dependem do nível geral de risco coronário.

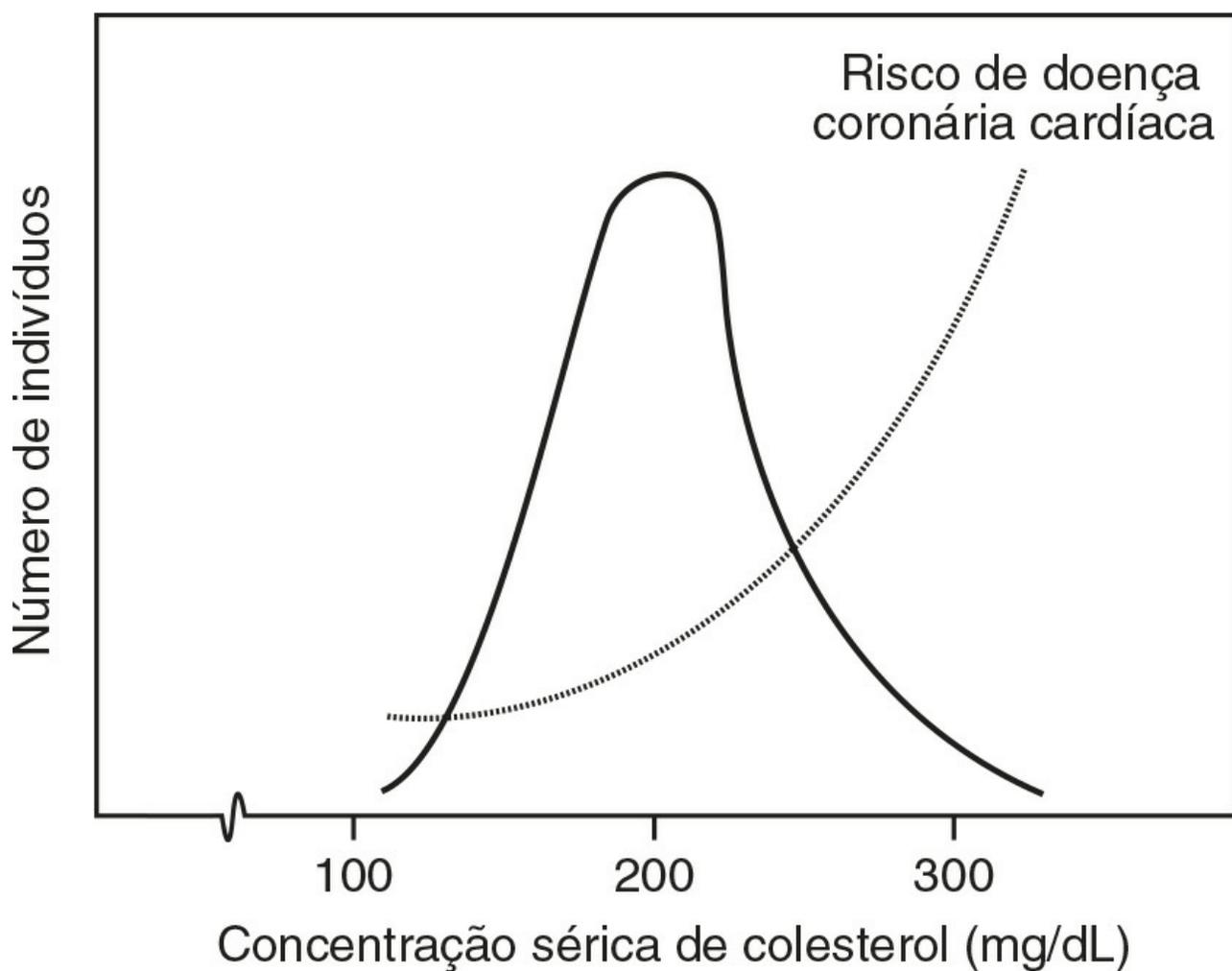


FIGURA 2.2 ■ A distribuição da concentração sérica de colesterol em indivíduos saudáveis e o risco de doença cardíaca coronária. Mais de 1/3 dos valores excedem a concentração mais alta aceitável (200 mg/dL) e estão associados a risco significativamente mais alto. Observe que a distribuição é não Gaussiana, com a distorção à direita.

Além disso, mesmo em pacientes com uma doença consolidada, os resultados podem-se situar dentro da “faixa normal”. Para a maioria das substâncias, há uma sobreposição entre os valores geralmente encontrados em estados de saúde e outros encontrados em estados de doença (particularmente se o distúrbio for ameno). Assim, não se deve considerar como um fato que todos os pacientes com valores dentro da faixa normal para uma substância em particular estejam livres da doença em questão, assim como foi indicado que (por definição) nem todos os pacientes com valores situados fora da faixa são necessariamente anormais em qualquer aspecto.

Valores de referência

Tais considerações levaram ao desenvolvimento no fim dos anos 1960 do conceito de valores de referência. A palavra “referência” está livre das ambiguidades associadas a “normal”. O valor de referência é definido pelo valor de uma substância obtido pela medida em um indivíduo (indivíduo de referência) precisamente selecionado por meio de critérios definidos – por exemplo, sexo, idade, estado de saúde ou outras características relevantes.

As qualidades requeridas do indivíduo de referência são apenas aquelas especificadas: o termo não deveria ser entendido como se inferisse uma qualidade (p. ex., “saudável”) que não estiver sido especificada. Se as medições forem feitas em uma amostra representativa (amostra de referência) de uma população de indivíduos de referência (população de referência), é obtida uma distribuição de valores (distribuição de referência).

Os limites de referência podem ser estabelecidos e a faixa entre eles é definida como intervalo de referência. Em geral, esses limites são estabelecidos de modo que os intervalos englobem os valores encontrados em 95% das amostras de referência, e esse intervalo pode então ser numericamente o mesmo da faixa normal definida estatisticamente. Os intervalos de referência costumam ser chamados coloquialmente de “faixas de referência”, mas, estritamente falando, é um uso incorreto, visto que a verdadeira faixa de referência engloba toda uma faixa de valores derivadas da população de referência. O termo “faixa de referência” é usado neste livro de acordo com a prática comum, como um sinônimo mais familiar do termo “intervalo de referência”.

Os valores de referência podem ser obtidos por meio da realização de medições em amostras de referência cuidadosamente selecionadas e precisamente definidas. Se a distribuição de valores for Gaussiana, os limites de referência são a média menos dois desvios padrões e a média mais dois desvios padrões. Quando a distribuição é não Gaussiana, a faixa pode ser calculada pela classificação dos valores, de modo a se descartar os menores e os maiores 2,5% deles. Esse procedimento tem as vantagens consideráveis de que não requer pressuposições sobre as características da distribuição e, tampouco, qualquer transformação dos dados.

Quando um intervalo de referência é derivado de uma amostra de indivíduos saudáveis não conhecidos por estar em risco aumentado de doença, o termo efetivamente significa “valores caracteristicamente encontrados em um grupo de indivíduos saudáveis e, portanto, provavelmente englobando os valores encontrados em outros indivíduos saudáveis e comparáveis (em termo de idade, sexo, etc.)”. É por vezes chamado de “intervalo de referência associado à saúde”. Perceba, no entanto, que a saúde não é essencial para a definição, visto que os valores de referência podem tanto ser estabelecidos para substâncias associadas à doença quanto à saúde, embora, na prática, isso não costuma ser feito (e, conforme indicado anteriormente, suas faixas quase sempre se sobreporiam às faixas correspondentes de referência relacionadas com a saúde).

Muitas estratégias foram sugeridas para expressar os valores observados nas variáveis bioquímicas com relação à faixa de referência: por exemplo, o valor observado pode ser expresso como uma percentagem da média do intervalo de referência ou do limite superior de referência para fornecer uma “unidade normalizada em percentual”. A maioria das sugestões não foi adotada na prática. Para medições de enzimas, no entanto, em que os valores obtidos podem ser altamente dependentes no método e podem, em estado de doença, ser ordens de magnitude maior que os valores de referência, às vezes ajuda expressar os resultados como múltiplos do limite superior de referência. As medições usadas em rastreamentos pré-natais – como, por exemplo, de α -fetoproteínas e de gonadotrofina coriônica humana – são apresentados como “múltiplos da média”.

Uma sugestão alternativa foi de quantificar um “valor de mudança de referência”, que observa a variação intraindividual normal do paciente e expressa o valor observado como uma percentagem do intervalo de referência individual. O desenvolvimento de sistemas de informação laboratoriais sofisticados tem permitido que alternativas à faixa de referência passem a ser uma possibilidade realista.

Problemas com intervalos de referência

Mesmo os intervalos de referência têm suas desvantagens. Embora derivados, eles englobam os valores de apenas 95% da população de referência. Assim, 5% dos indivíduos de referência terão valores fora dos limites de referência. Se duas substâncias que variam de maneira independente são medidas, a probabilidade de que uma delas esteja fora dos limites de referência é de $(1 - 0,95^2)$, ou seja, 0,1. Dos indivíduos de referência, espera-se que 10% deles tenham um dos valores medidos fora dos limites de referência. Para “n” substâncias que variam independentemente, a probabilidade é de $(1 - 0,95^n)$, de modo que, se 20 substâncias são medidas em um indivíduo, existiria uma chance de 64% de um dos resultados se situarem fora dos limites de referência. Na prática, muitos testes dependem de outros em certa medida (p. ex., proteína total e albumina), de forma que essa probabilidade é reduzida, mas o cálculo serve para enfatizar que, mesmo quando os valores característicos de estados de saúde ou doença tiverem uma distribuição completamente bimodal (como nos casos de faixas não superpostas, algo que ocorre muito raramente na prática), de maneira alguma todos os resultados fora dos limites de referência relacionados com saúde seriam associados à doença. Por outro lado, o senso comum nos diz que, quanto mais longe do limite de referência estiver situado um resultado, mais provável é de que tenha origem patológica.

Comparação dos resultados observados com limites de referência

A importância de comparar os resultados observados com intervalos de referência apropriados (p. ex., específicos à idade ou sexo) já foi enfatizada.

Conforme discutido, a observação da variação analítica e biológica intrínseca para cada substância é também importante. As implicações da interpretação de dados observados nos pacientes são consideráveis. Por exemplo, podemos considerar a medição de creatinina no plasma, amplamente usada como teste da função renal. Seu intervalo de referência (relacionado com a saúde) está na ordem de 60 a 110 $\mu\text{mol/L}$ (0,67 a 1,24 mg/dL), mas isso não significa que essa faixa de valores será observada no curso do tempo em um único indivíduo saudável. A variação biológica intraindividual da concentração de creatinina é de aproximadamente 4,6 $\mu\text{mol/L}$ (0,05 mg/dL), de modo que o intervalo de referência dos indivíduos é de aproximadamente 18 $\mu\text{mol/L}$ (0,2 mg/dL). Assim, dois indivíduos saudáveis da população de referência podem ter concentrações de referência típicas, que variam entre, por exemplo, 60 a 78 $\mu\text{mol/L}$ (0,68 a 0,88 mg/dL) e 85 a 103 $\mu\text{mol/L}$ (0,96 a 1,16 mg/dL), respectivamente. No entanto, conforme será discutido na próxima seção, uma *mudança* na concentração de creatinina no plasma em um indivíduo de 70 para 98 $\mu\text{mol/L}$ (0,79 para 1,10 mg/dL) quase certamente significaria

diminuição da função renal, mesmo que ambos os resultados estejam bem dentro do intervalo de referência com base na população.

Quando houver uma superposição (o que é comum) ou até mesmo um contínuo de valores de uma substância em estado de saúde ou doença, pode ser necessário definir um valor de ponto de corte para determinar se outras ações devem ser tomadas (p. ex., fazer novos estudos). Isso é particularmente verdadeiro em exames de rastreamento, em que pode não haver outra informação para se levar em consideração na hora da decisão sobre o significado de um resultado. As considerações sobre quais fatores dependem da seleção desse valor de corte serão discutidas adiante neste capítulo.

Resumindo, é importante observar que a informação que pode ser fornecida por um único exame bioquímico é limitada. Em geral, os resultados de medições complementares e seriais têm muito mais valor.

Comparação com resultados de valores anteriores

É diferente o tipo de problema que surge na interpretação do resultado de um exame quando ele já foi realizado antes. As questões relevantes são: “Ocorreu alguma mudança e, caso afirmativo, é significativa clinicamente?”.

Para avaliar a relevância de qualquer mudança no processo patológico, é necessário contar com uma indicação quantitativa da possível contribuição da variação analítica e biológica intrínseca à mudança observada. A probabilidade de que uma diferença entre dois resultados (tanto de aumento quanto de diminuição) possa ser significativa no nível de 95% (p. ex., de que tal diferença seria apenas esperada de ocorrer por acaso apenas em menos de 1 em 20 ocasiões) requer que a diferença seja 2,8 vezes a variação (SD) do exame (para uma base de cálculo, veja Fraser 2001, na seção Leituras Adicionais). Por conta da contribuição tanto da variação analítica quanto biológica, o desvio padrão do exame está dado por:

$$SD = \sqrt{SD_A^2 + SD_B^2}$$

Em que SD_A é a variação analítica e SD_B é a variação biológica. Um conjunto de estimativas do valor de $2,8 \times SD$, também conhecida como diferenças críticas (mais formalmente chamadas de “valor de mudança de referência”), para algumas substâncias frequentemente medidas, está demonstrado na [Tabela 2.5](#). Esses valores parecem variar pouco em estados de saúde e doença e são orientações valiosas para a tomada de decisões clínicas. Duas advertências são importantes. Em primeiro lugar, os valores cotados são médios: indivíduos podem apresentar uma variação biológica intrínseca maior ou menor. Em segundo lugar, a *performance* analítica (e, portanto, a variação analítica) varia consideravelmente entre laboratórios: idealmente, os laboratórios devem calcular os seus próprios valores de diferenças críticas, embora, na prática, isso seja raramente feito.

TABELA 2.5 Diferenças críticas: mudanças necessárias no nível do plasma de algumas substâncias frequentemente medidas para que sejam significativas em um indivíduo

Substância	Concentração	Mudança absoluta	Mudança (%)
Sódio	140 mmol/L (= mEq/L)	5,1	4
Potássio	4,2 mmol/L (= mEq/L)	0,6	14
Cálcio (total)	2,4 mmol/L (9,6 mg/dL)	0,2 (0,8)	9
Magnésio	1,0 mmol/L (2,4 mg/dL)	0,2 (0,5)	16
Fosfato	1,2 mmol/L (3,7 mg/dL)	0,3 (0,9)	25
Bicarbonato	26 mmol/L (= mEq/L)	6,4	25
Ureia	5,0 mmol/L (30 mg/dL)	1,8 (11)	37
Creatinina	60 μ mol/L (0,78 mg/dL)	16,7 (0,22)	28
Urato	260 μ mol/L (4,4 mg/dL)	69,8 (1,1)	27
Glicose	4,6 mmol/L (82 mg/dL)	0,7 (13)	14
Bilirrubina (total)	10 μ mol/L (0,6 mg/dL)	6,9 (0,4)	69
Colesterol (total)	5,8 mmol/L (220 mg/dL)	1,0 (38)	17
Triglicerídeos	1,2 mmol/L (106 mg/dL)	0,7 (62)	60
Proteína total	75 g/L (7,5 g/dL)	9,6 (0,96)	13
Albumina	40 g/L (4,0 g/dL)	5,2 (0,52)	13
Fosfatase alcalina	60 U/L	13,3	22
Aminotransferase alanina	20 U/L	10,4	52
γ -Glutamil transferase	40 U/L	16,2	40
Creatinofosfoquinase	150 U/L	97,4	65

Deve-se enfatizar que uma mudança no nível da variável bioquímica não se torna clinicamente significativa somente porque excede a diferença crítica calculada a partir das variações biológica e analítica conhecidas: isso dependerá das circunstâncias clínicas precisas e será necessário compará-la a quaisquer dados clínicos ou de outra natureza disponíveis. Por exemplo, uma restrição no consumo de proteína pode causar uma considerável redução na concentração de ureia no plasma em um paciente com doença crônica renal, mas isso não significa uma melhora na função renal. O oposto também é válido: a ausência de mudança não necessariamente significa que não haja motivos para preocupações. Por exemplo, a concentração de hemoglobina do sangue pode, inicialmente, permanecer dentro dos limites de referência relacionados com a saúde por um curto período, mesmo após um sangramento agudo severo, visto que os eritrócitos e o plasma foram perdidos em conjunto.

Outro ponto importante com relação aos valores de diferença crítica é a possível diferença entre a interpretação de significado à mudança aparente da equipe laboratorial e da equipe clínica. A escolha de uma probabilidade de 0,95 de que dois resultados são significativamente diferentes é arbitrária, embora consagrada na prática. A probabilidade de 0,99 é claramente mais significativa, mas se dois resultados diferirem com uma probabilidade de apenas 0,9, há ainda a possibilidade de 9 em 10 de que eles sejam verdadeiramente diferentes. As decisões em medicina ainda são frequentemente tomadas com base em probabilidades bem menores. Seria viável construir listas de diferenças críticas em diferentes níveis de probabilidade, mas publicar essas listas nos manuais de laboratório os tornaria complicados e potencialmente confusos. No entanto, os laboratórios deveriam poder fornecer orientação nessa área aos médicos recentemente qualificados ou para estudos recentemente realizados.

Na prática, os valores críticos para diferença usados pelos médicos são geralmente empíricos e não com base em qualquer avaliação formal. Isso não invalida a utilização deles; de fato, eles já foram validados informalmente pela longa experiência e observação dos resultados. No entanto, eles não cumprem com os requisitos da “bioquímica clínica com base em evidências” (Cap. 3).

A maioria dos sistemas de gestão com base em instrumentos ou no laboratório incorpora procedimentos automáticos para identificar grandes (e potencialmente significativas) mudanças nas variáveis bioquímicas (“checagens delta”). Apesar de todos os esforços para reduzir a variação analítica, essas mudanças podem ocorrer por conta de uma incomum imprecisão analítica ou erros aleatórios. Erros analíticos grosseiros (*fliers*) são óbvios porque eles são maiores do que costuma ocorrer clinicamente. Erros menores podem não ser óbvios. A decisão sobre se uma mudança na variável provavelmente representa uma mudança real no paciente requer checagens na identidade da amostra, na realização de controles de qualidade e nos detalhes clínicos, se estes estiverem disponíveis no formulário de requisição ou puderem ser deduzidos a partir de outras informações (p. ex., o paciente está na unidade de terapia intensiva). A partir de todos esses dados, o bioquímico clínico baseará sua decisão de que ação levar adiante. Se a identidade da amostra se confirmar, a realização da análise tiver sob controle e a mudança estiver consistente com o que se sabe do paciente, o resultado poderá ser reportado; caso contrário, a amostra original deverá ser reanalisada ou mais amostras deverão ser coletadas do paciente.

Assim como as “checagens delta”, os laboratórios devem poder identificar limites de ação, como resultados inesperadamente altos ou baixos que podem requerer mudança imediata no acompanhamento (p. ex., concentrações de potássio no sêrum baixas ou muito altas). Eles são verificados e comunicados rapidamente ao médico requerente. Valores específicos podem ser estabelecidos para disparar novos estudos com base no protocolo acordado com os médicos apropriados; por exemplo, o de magnésio se a concentração corrigida de cálcio estiver baixa, ou eletroforese de proteína no sêrum se a concentração total de globulina aumentar. Todos esses procedimentos têm um valor potencial ao paciente e se agregam à utilidade clínica dos resultados em questão.

O VALOR PREDITIVO DOS EXAMES

Introdução

Já deve estar claro que a interpretação dos dados bioquímicos está ameaçada pela inevitável presença de variação analítica e biológica intrínseca. Entende-se também com frequência que um resultado dentro dos limites de referência indica que o paciente está livre da doença ou do risco dela, enquanto um resultado fora dos limites de referência pelo menos possibilite mais estudos no paciente. O que falta é qualquer indicação numérica da *probabilidade* de que um resultado particular determine a presença ou ausência de doença.

O conceito do valor preditivo, introduzido na bioquímica clínica em meados dos anos 1970 por Galen e Gambino, representa uma tentativa de solucionar esse problema. Um fator essencial no conceito de valores preditivos é que a doença ou a ausência dela pode ser definida absolutamente; ou seja, que existe um exame que pode ser considerado o “padrão-ouro”.

Para algumas condições, pode ser um exame histológico do tecido obtido na cirurgia ou no *post-mortem*, mas pode ser o resultado clínico final ou outra conclusão mais ou menos bem-definida. Os exames bioquímicos devem ser julgados com base no padrão-ouro.

Definições

Se todos os membros de uma população que consiste em pessoas com e sem uma doença em especial forem submetidos a um exame em particular, o resultado de cada um deles ficará em uma de quatro categorias:

- Verdadeiros positivos (VP) – indivíduos com a doença, que recebem o resultado positivo
- Falso-positivos (FP) – indivíduos sem a doença, que recebem o resultado positivo
- Verdadeiros negativos (VN) – indivíduos sem a doença, que recebem o resultado negativo
- Falso-negativos (FN) – indivíduos com a doença, que recebem o resultado negativo

Claramente, o número de indivíduos com a doença é igual a (VP + FN) e que o número dos sem doença é igual a (VN + FP). O número total de testes positivos é (VP + FP) e de negativos (VN + FN).

Esses dados podem ser convenientemente arranjados em uma matriz (Tabela 2.6). Assim, é fácil derivar outros parâmetros importantes relacionados com a *performance* do teste; ou seja, prevalência, sensibilidade, especificidade, valor preditivo e eficiência (Tabela 2.7).

TABELA 2.6 Uma matriz para classificar resultados de testes

		Resultado do exame		
		Positivo	Negativo	Total
Status da doença	Positivo	VP	FN	VP + FN
	Negativo	FP	VN	FP + VN
Total		VP + FP	VN + FN	TOTAL

VP = verdadeiro positivo; VN = verdadeiro negativo; FP = falso-positivo; FN = falso-negativo.

TABELA 2.7 Parâmetros importantes relacionados com a performance do exame

Parâmetro	Definição	Fórmula (expressa em %)
Prevalência	Número de indivíduos com a doença, expressos como fração da população	$VP+FN/(VP+FN+VN+FP)$
Sensibilidade	Número de verdadeiros positivos em todos os indivíduos com a doença	$VP/(VP+FN)$
Especificidade	Número de verdadeiros negativos em todos os indivíduos livres da doença	$VN/(VN+FP)$
Valor preditivo positivo	Número de indivíduos corretamente definidos como portadores da doença	$VP/(VP+FP)$
Valor preditivo negativo	Número de indivíduos corretamente definidos como livres da doença	$VN/(VN+FN)$
Eficiência do exame	Fração de indivíduos corretamente indicados como portadores ou livres da doença	$(VN+VF)/(VP+VF+FP+FN)$

VP = verdadeiro positivo; VN = verdadeiro negativo; FP = falso-positivo; FN = falso-negativo.

O modelo do valor preditivo examina a *performance* do exame em circunstâncias definidas. Claramente, isso depende se for possível determinar os números de verdadeiros e falsos resultados positivos e negativos, o que, por sua vez, depende se existe um exame diagnóstico definitivo e independente. A importância da independência do exame em estudo com relação ao teste definitivo pode parecer evidente por si só, mas, na prática, é frequentemente negligenciada.

Exemplo

Esses conceitos, e alguns problemas inerentes ao seu uso, podem ser ilustrados com referência a um exemplo hipotético. Suponha que se deseje avaliar o valor das medições da atividade de γ -glutamyltransferase no soro para auxiliar no diagnóstico de uso abusivo de álcool em pacientes de uma clínica de dependentes de drogas. Fica decidido que o exame será considerado positivo se a atividade de γ -glutamyltransferase exceder o limite de referência superior. A condição da doença é determinada por um questionário validado.

Durante o curso de 1 ano, 200 pacientes são examinados. A atividade enzimática excede o limite escolhido em 73, mas apenas 62 terminam sendo considerados como consumidores de álcool em excesso, com base em um rigoroso questionário. Em 18 indivíduos considerados consumidores de álcool em excesso, a atividade enzimática não é elevada.

A matriz de resultado pode, então, ser completada conforme a Tabela 2.8. Os cálculos então mostram que:

$$\text{Prevalência} = (62+18)/200 = 0,400 = 40\%$$

$$\text{Sensibilidade} = 62/(62+18) = 0,775 = 78\%$$

$$\text{Especificidade} = 109/(109+11) = 0,908 = 91\%$$

$$VP(+) = 62/(62+11) = 0,849 = 85\%$$

$$VP(-) = 109/(109+18) = 0,858 = 86\%$$

$$Eficiência = (62+109)/200 = 0,855 = 86\%$$

Assim, o teste identifica corretamente 78% de consumidores de álcool em excesso. Além disso, se um paciente apresenta elevada atividade enzimática, há probabilidade de 85% de que ele esteja consumindo álcool em excesso. No entanto, deve-se considerar que um número significativo de pacientes está sendo mal classificado, e que uma *performance* melhor será alcançada se o valor de corte para um exame positivo for estabelecido com uma maior atividade enzimática; por exemplo, duas vezes o limite superior de referência.

TABELA 2.8 Matriz de resultados utilizando o limite de referência superior como ponto de corte

		Resultado do exame		
		Positivo	Negativo	Total
Status da doença	Positivo	VP = 62	FN = 18	VP + FN = 80
	Negativo	FP = 11	VN = 109	FP + VN = 120
Total		VP + FP = 73	VN + FN = 127	TOTAL = 200

Os resultados na matriz devem aparecer conforme a [Tabela 2.9](#), em que:

$$\text{Prevalência} = (50+30)/200 = 0,4 = 40\%$$

$$\text{Sensibilidade} = 50/(50+30) = 0,625 = 63\%$$

$$\text{Especificidade} = 118/(118+2) = 0,983 = 98\%$$

$$VP(+) = 50/(50+2) = 0,961 = 96\%$$

$$VP(-) = 118/(118+30) = 0,797 = 80\%$$

$$\text{Eficiência} = (50+118)/200 = 0,84 = 84\%$$

Como efeito, diminuiu-se a sensibilidade do exame, que agora identifica corretamente 63% de consumidores de álcool em excesso. Por outro lado, se o paciente tiver um resultado positivo, a probabilidade de que ele seja um consumidor de álcool em excesso agora é de 96%. A eficiência geral do exame pouco mudou.

TABELA 2.9 Matriz de resultados utilizando um limite de referência superior maior como ponto de corte

		Resultado do exame		
		Positivo	Negativo	Total
Status da doença	Positivo	VP = 50	FN = 30	VP + FN = 80
	Negativo	FP = 2	VN = 118	FP + VN = 120
Total		VP + FP = 52	VN + FN = 148	TOTAL = 200

Esse exemplo ilustra dois pontos importantes sobre o modelo de valor preditivo. O primeiro é que a sensibilidade e a especificidade tendem a variar inversamente; segundo, a seleção aproximada de critérios para a positividade ou negatividade (aqui, o nível de atividade enzimática) possibilita que um deles seja maximizado. Se o ponto de corte for muito alto, os resultados positivos somente ocorrerão em indivíduos com a doença; não haverá falso-positivos, e a especificidade será de 100%, embora a sensibilidade seja baixa. Por outro lado, se o ponto de corte for muito baixo, não passará nenhum caso, mas a taxa de falso-positivos será alta; a sensibilidade irá ser de 100%, mas a especificidade será baixa. Esse caso está ilustrado na [Figura 2.3](#).

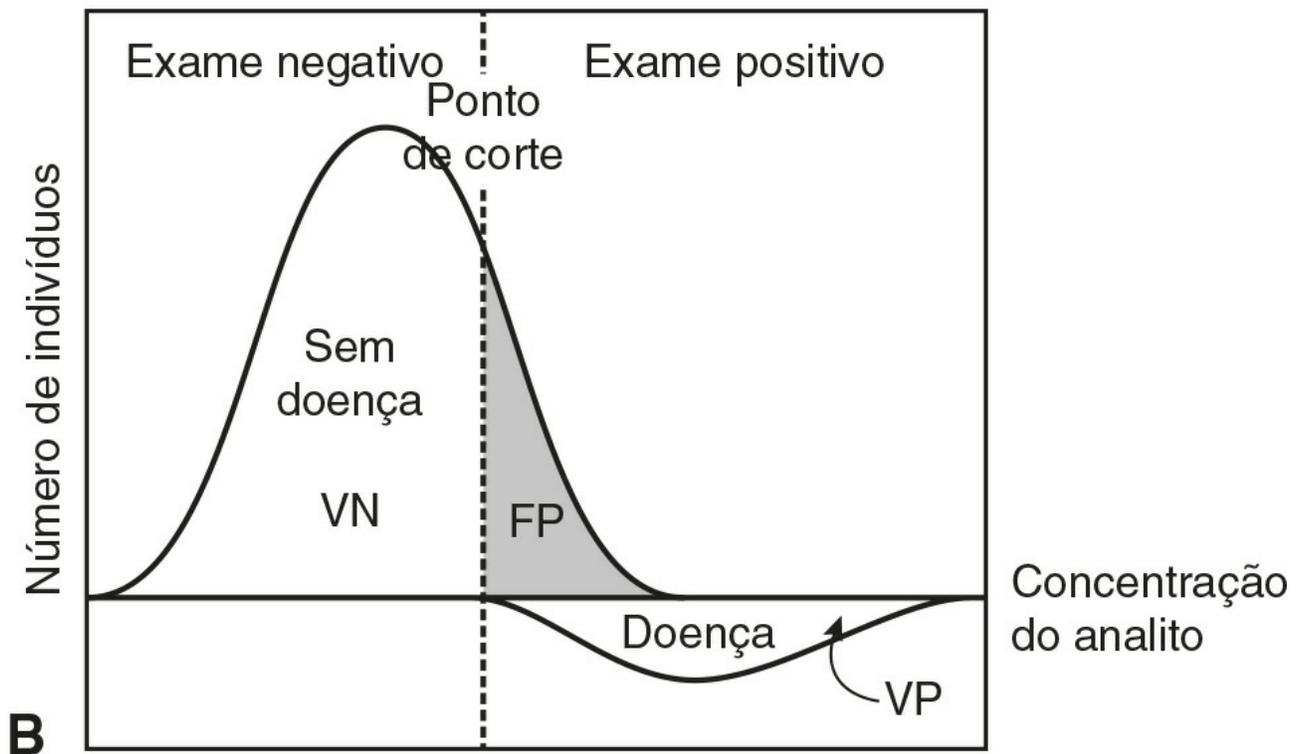
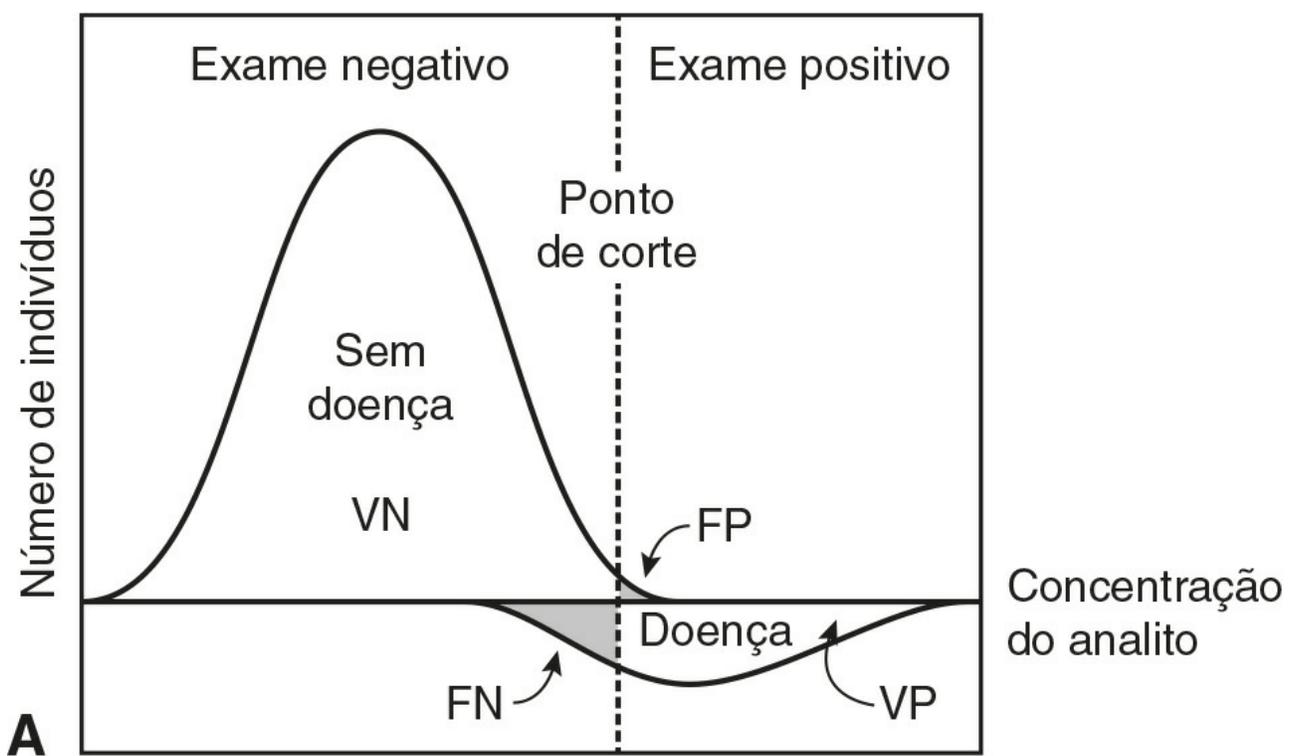


FIGURA 2.3 ■ O efeito de alterar o ponto de corte que determina a positividade ou a negatividade do resultado de um exame. A figura mostra as distribuições hipotéticas para as concentrações de um analito com ou sem a doença. Por conta dessa sobreposição, se o ponto de corte for selecionado para baixar o número de resultados falso-positivos (FP) (e, portanto, aumentar a especificidade), (A) há um número significativo de resultados falso-negativos (FN) (diminuindo a sensibilidade). Se o ponto de corte for determinado em um valor mais baixo (B), os falso-negativos são eliminados (maximizando a sensibilidade), mas à custa do aumento do número de falso-positivos (baixando a especificidade). A distribuição para os indivíduos com a doença foi demonstrada abaixo do eixo por uma questão de clareza. VP, verdadeiro positivo; VN, verdadeiro negativo; FP falso-positivo; FN, falso-negativo.

Portanto, dependerá da natureza da condição estudada determinar se é desejável maximizar a sensibilidade, a especificidade ou a eficiência, como discutido a seguir.

Prevalência e valor preditivo

Enquanto a sensibilidade e a especificidade dependem das características do exame e da natureza da condição sendo investigada, os valores preditivos dependem da prevalência da condição na população estudada. Considere a utilização da

medição de atividade de γ -glutamyltransferase para identificar o uso abusivo de álcool durante a gravidez. Se 500 mulheres forem rastreadas e o ponto de corte for o limite superior da faixa de referência, os resultados da matriz mostrarão, conforme a Tabela 2.10, que:

$$\text{Prevalência} = (24+7)/500 = 0,062 = 6\%$$

$$\text{Sensibilidade} = 24/(24+7) = 0,774 = 77\%$$

$$\text{Especificidade} = 426/(426+43) = 0,908 = 91\%$$

$$\text{VP}(+) = 24/(24+43) = 0,358 = 36\%$$

$$\text{VP}(-) = 426/(426+7) = 0,983 = 98\%$$

$$\text{Eficiência} = (426+24)/500 = 0,9 = 90\%$$

A sensibilidade e a especificidade não mudam em comparação com o exemplo anterior, mas, por conta da prevalência de uso abusivo de álcool muito mais baixa nesse grupo, o valor preditivo de um teste positivo é baixo: apenas 36% daquelas com um exame positivo são consumidoras de álcool em excesso. Ao mesmo tempo, o valor preditivo de um exame negativo é maior que nos pacientes de uma clínica de reabilitação: novamente, essa é uma consequência da menor prevalência em gestantes. É instrutivo notar que a eficiência do exame parece maior nesse contexto (90% em comparação com os 84% nos pacientes em reabilitação). Em geral, é mais alta a proporção de exames que indicam corretamente pacientes que são consumidores e não consumidores de álcool em excesso, embora sua *performance* no diagnóstico do uso abusivo seja, por si só, mais limitada.

TABELA 2.10 Matriz de resultados em uma população com menor prevalência de doença

		Resultado do exame		
		Positivo	Negativo	Total
Status da doença	Positivo	VP = 24	FN = 7	VP + FN = 31
	Negativo	FP = 43	VN = 426	FP + VN = 469
Total		VP + FP = 67	VN + FN = 433	TOTAL = 500

O efeito da prevalência da doença nos valores preditivos é importante. Significa que a *performance* do exame em um grupo de pacientes não pode ser transferida a um grupo diferente. Embora o valor preditivo de um novo exame possa parecer alto em um ambiente típico experimental, em que números iguais de indivíduos com e sem doença são testados (a prevalência é de 50%), é provável que seja muito menor “no campo”. Assim, a *performance* de um novo exame deve ser analisada em grupos de indivíduos comparáveis com aqueles que serão examinados na prática. No passado, muitas reivindicações exageradas por exames foram feitas com base na sua *performance* em um grupo altamente selecionado.

Aplicações práticas do modelo de valor preditivo

Alta sensibilidade em um exame diagnóstico é uma necessidade quando o exame está sendo usado para diagnosticar uma doença séria e tratável. A taxa de falso-negativos (diagnósticos perdidos) deve ser a mínima possível, mesmo se isso significar que falso-positivos poderão ocorrer. Indivíduos que aparecem com resultados positivos serão submetidos a outros exames definitivos e, considerando que esse exame não seja prejudicial aos falso-positivos, esse é um preço aceitável a se pagar para que sejam diagnosticados todos os que apresentam a doença. Os programas neonatais para rastreamento da fenilcetonúria e outras doenças danosas ao recém-nascido são exemplos desses testes que requerem sensibilidade máxima. Nesse contexto, é importante notar que, embora a sensibilidade do rastreamento de fenilcetonúria seja de 100% e a sua especificidade se aproxime desse valor, uma vez que a doença tem uma prevalência muito pequena (em torno de 1 em 10.000), o valor preditivo de um exame positivo está na ordem de apenas 10%.

A alta especificidade (sem falso-positivos) é desejável em um exame para diagnosticar uma doença que é severa, mas que seja intratável ou cujos benefícios do tratamento sejam imprevisíveis, ou ainda quando o conhecimento da sua ausência seja potencialmente benéfico. A esclerose múltipla é frequentemente citada como um exemplo clássico. A alta especificidade é também necessária quando é desejável selecionar pacientes com uma doença para o teste de algum tipo novo de tratamento. Se os indivíduos sem a doença fossem incluídos no grupo de tratamento, os resultados do teste (levando em consideração que o tratamento é de alguma maneira efetivo e não tenha efeitos colaterais naqueles sem a doença) dariam uma falsa impressão de sua eficácia.

Os diagnósticos são raramente feitos com base em exames únicos. Idealmente, o exame único ou a combinação de pequenos exames deveriam ser usados para identificar indivíduos em que a probabilidade de uma doença é significativamente maior que na população em geral (a prevalência é maior), o que pode ser investigado depois. Os exames iniciais devem ser simples, baratos e inofensivos, mas os próximos exames podem ser mais elaborados, caros e possivelmente associados a algum risco.

Em essência, se a *performance* dos exames individuais for conhecida e os objetivos do exame puderem ser precisamente definidos, o modelo do valor preditivo pode ser usado para determinar a sequência apropriada ou a combinação de exames para que se alcance o objetivo desejável.

Curvas operativas características do receptor

Outra utilidade do modelo do valor preditivo é comparar a *performance* de dois exames, o que pode ser feito ao se determinar a sensibilidade e especificidade de cada teste usando uma variedade de limites de corte para definir a positividade e comparar uma taxa com a outra. As curvas resultantes são conhecidas como curvas operativas características do receptor (ROC). O leitor deve estar alerta para quatro variantes das curvas ROC que podem ser encontradas, de acordo com a maneira com que os dados são projetados nos eixos, mas isso não afeta a sua interpretação. A [Figura 2.4](#) mostra ROC hipotéticas para dois exames, A e B, cada um realizado em um mesmo grupo de indivíduos para fazer o mesmo diagnóstico.

Está claro que o exame A fornece melhor discriminação, visto que, para qualquer nível de sensibilidade, a sua especificidade é superior. Essa informação pode ser útil, mas de nenhuma maneira significa que apenas esses fatores devem ser levados em consideração na escolha de um exame, já que a economia e as praticidades dos exames também são relevantes.

A interpretação das curvas ROC na [Figura 2.4](#) é bastante direta. Na prática, as curvas para os dois exames podem cruzar; a *performance* relativa deve, então, incluir a avaliação das áreas embaixo das curvas. Quanto maior a área, maior a eficiência.

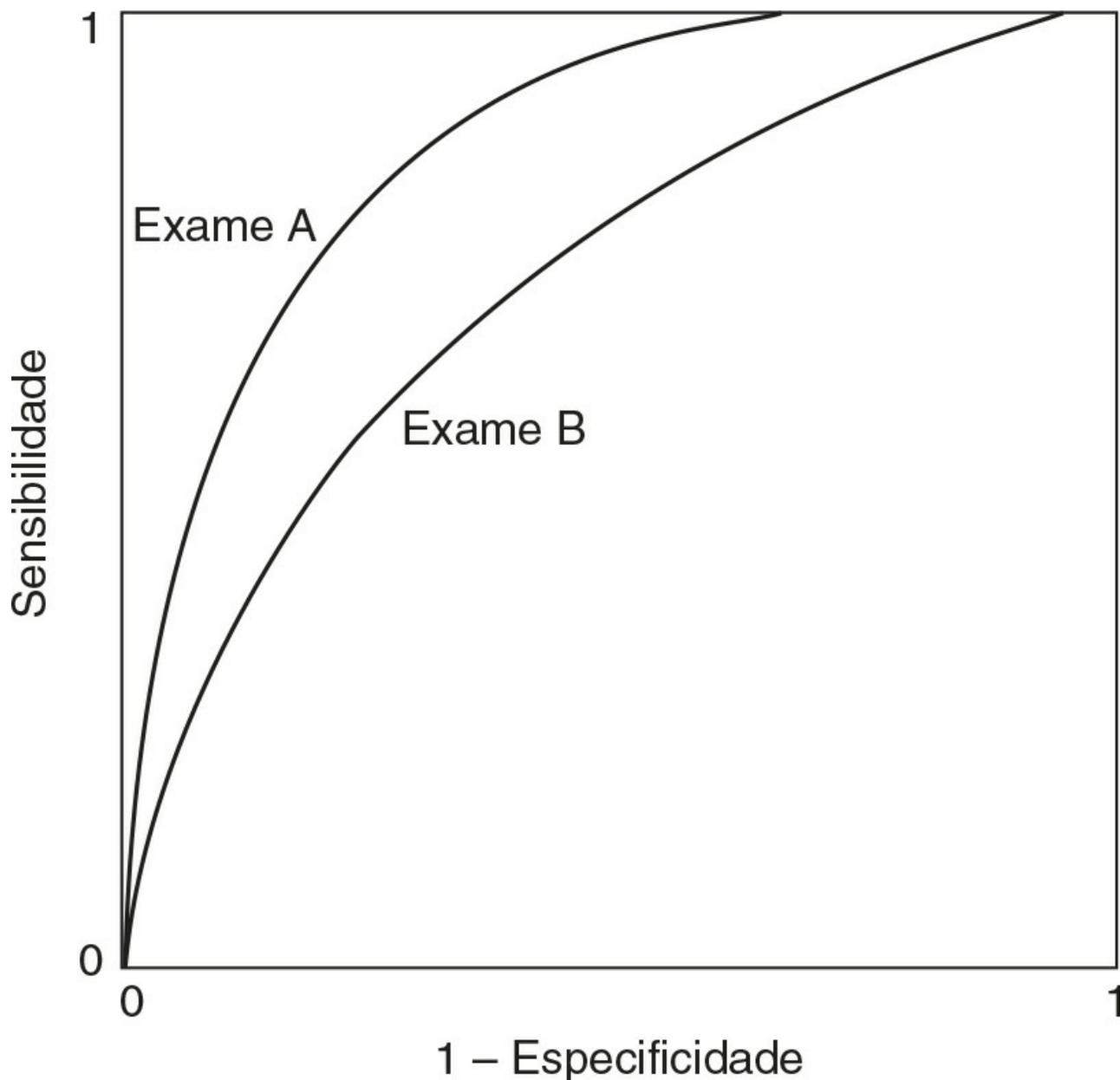


FIGURA 2.4 ■ As curvas operativas características do receptor para dois exames sendo avaliados no diagnóstico de uma mesma condição no mesmo paciente. O Exame A tem melhor especificidade em qualquer nível de sensibilidade.

Razões de probabilidade

Embora o modelo do valor preditivo possa ser usado para determinar o ponto de corte mais apropriado para o resultado de um exame por motivos clínicos, ele somente pode classificar os resultados como positivo ou negativo e não dá nenhuma indicação do grau de anormalidade, o que pode ter um significado prognóstico.

Em contraste, as razões de verossimilhança podem ser usadas para resultados de exames individuais. A razão de probabilidade indica o quanto mais provável o resultado de um exame em particular (ou a combinação de resultado) ocorrerá em um indivíduo com a doença do que em um sem (razão de verossimilhança positiva, RV [+]) ou não ocorrer, novamente em indivíduos com a doença do que sem (razão de verossimilhança negativa, RV[-]). As razões são calculadas, então:

$$RV(+) = \text{sensibilidade} / (1 - \text{especificidade})$$

$$RV(-) = (1 - \text{sensibilidade}) / \text{especificidade}$$

Para dar um exemplo, uma RV(+) de 10 significa que o resultado dado será obtido 10 vezes mais frequentemente em uma população com a doença em questão do que em uma sem. Uma RV(-) de 0,01 significa que o resultado dado será obtido 100 vezes mais em indivíduos sem a doença do que naqueles que a têm. O cálculo de RV (+) e RV (-) torna possível que as probabilidades pós-exame, tanto positivas quanto negativas, sejam calculadas. A probabilidade pós-exame pode ser calculada da seguinte maneira:

$$\text{Probabilidade pós-exame} = (\text{probabilidade pré-exame} \times RV) / (1 + \text{probabilidade pré-exame} \times [RV - 1])$$

A probabilidade pré-exame é igual à prevalência da doença em indivíduos comparáveis (p. ex., a população sendo rastreada).

Razões de probabilidade positivas e negativas podem ser combinadas para que se chegue à razão de efetividade diagnóstica (RED) para um resultado de exame em particular:

$$RED = RV(+)/RV(-) = (VP \times VN)/(FP \times FN)$$

A RED expressa a probabilidade de o resultado ser positivo em um paciente com a doença sendo estudada em comparação com um paciente sem a doença, e é uma medida da precisão geral do exame.

CONCLUSÃO

Trata-se apenas de preencher um formulário de requisição para um exame bioquímico; no entanto, antes disso, é essencial considerar o motivo de estar sendo realizado e qual a finalidade do uso dos resultados. Muitos fatores podem afetar os resultados de exames laboratoriais, sem contar aqueles do processo patológico sendo estudado. Alguns deles são óbvios, outros menos. Todos precisam ser minimizados por meio de uma cuidadosa preparação do paciente, coleta e manejo das amostras, procedimentos analíticos e processamento dos dados, de modo que os resultados sejam confiáveis e sirvam para qualquer propósito.

A interpretação de dados bioquímicos requer um conhecimento adequado de todos os fatores que possam afetar o resultado do exame, incluindo os princípios fisiológicos, bioquímicos e patológicos nos quais o exame se baseia e também a sua confiabilidade. Além disso, é necessário compreender os princípios estatísticos que estão relacionados com a distribuição dos dados nos indivíduos saudáveis e doentes, e também com a *performance* do exame na sua utilização. Esse conhecimento é também essencial na escolha apropriada de estudos laboratoriais.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a William Marshall, que escreveu este capítulo nas edições anteriores do livro.

Leitura complementar

Cerioti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009;46:8-17.

Boa revisão dos métodos atuais e potenciais no estabelecimento de intervalos de referência.

Fraser CG. *Biological variation: from principles to practice*. Washington: AACC Press; 2001.

Exposição atualizada de alguns tópicos discutidos no livro do mesmo autor: Fraser CG. Interpretation of clinical chemistry laboratory data. Oxford: Blackwell Scientific; 1986, incluindo uma discussão detalhada sobre a variação biológica e suas consequências na performance analítica, nas faixas de referência e nos objetivos analíticos. No entanto, o livro anterior é provavelmente mais acessível – embora seja menos completo – a leitores que não tenham tanta familiaridade com estatística e matemática.

Fraser CG, Fogarty Y. Interpreting laboratory results. Br Med J 1989;298:1659–60.

Embora tenha sido escrito há 23 anos para médicos em geral, esse artigo ainda vale a pena ser lido. Foi um dos primeiros artigos a chamar atenção para a importância de considerar a variação analítica e biológica na interpretação de dados laboratoriais.

Galen RS, Gambino SR. Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses. New York: John Wiley; 1975.

Um texto seminal sobre o conceito de valor preditivo.

Jones R, Payne B. Clinical investigation and statistics in laboratory medicine. London: ACB Venture Publications; 1997.

Um texto acessível que consegue explicar bem alguns tópicos estatísticos sem cansar o leitor com símbolos e matemática.

Ricos C, Alvarez V, Cava F. Essay: biologic variation and desirable specifications for QC, <http://www.westgard.com/guest17.htm>.

Uma lista muito completa de dados sobre variação biológica e temas relacionados, com base no artigo original.

Ricos C, Alvarez V, Cava F et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491–500.

Swinscow TDV. Statistics at square one. 9th ed 1997. Available for free online at: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one>.

Um excelente livro de estatísticas que começa com os princípios básicos.

United Kingdom National External Quality Assessment Service (UK National External Quality Assurance Scheme), <http://www.ukneqas.org.uk/content/PageServer.asp?S=995262012&C=1252&CID=1&type=G>.

CAPÍTULO 3

Aspectos de qualidade da medicina laboratorial

Helen Bruce • Marta Lapsley

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

O QUE É QUALIDADE

PADRÕES DE QUALIDADE

Garantia de qualidade

Regulação dos laboratórios

Sistemas de gestão de qualidade

Equipe

Instalações e ambiente

Sistemas de informação

Avaliação e auditorias

INDICADORES DE QUALIDADE CLÍNICA

Efetividade clínica

Principais indicadores de *Performance*

Gestão de demanda

BIOQUÍMICA CLÍNICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

EXAMES LABORATORIAIS REMOTOS

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

No [Capítulo 2](#), foi enfatizado que todas as etapas de um processo, desde a encomenda, passando pela coleta das amostras necessárias, seu transporte ao laboratório e análise até a entrega do relatório ao médico, são fundamentais para assegurar que os resultados das investigações sejam utilizados de maneira apropriada. Inerente a cada uma das etapas, está a necessidade de assegurar a qualidade de todo o processo. O [Capítulo 2](#) já discutiu a importância de minimizar a variação analítica por meio de processos para reduzir a imprecisão e o viés. Os procedimentos operacionais normalmente utilizados também já foram mencionados, mas este capítulo irá se aprofundar no uso de padrões laboratoriais para manter a qualidade.

O QUE É QUALIDADE

É difícil definir qualidade. Tanto pode ser considerada como “realizar o exame certo, no paciente certo, no momento certo pelo motivo certo”, quanto “aderir a processos rigorosos para completar a tarefa”. Nos últimos tempos, talvez a questão seja perguntar como avaliar a qualidade dos serviços laboratoriais.

PADRÕES DE QUALIDADE

Garantia de qualidade

Os laboratórios bioquímicos clínicos realizam procedimentos de garantia de qualidade abrangentes para assegurar que os resultados produzidos sejam confiáveis de modo a sustentar a tomada de decisões clínicas. Entre eles, estão os esquemas de controle interno de qualidade (CIQ), como os que envolvem a replicação de análises de amostras clínicas e a análise repetida de amostras de referência de igual composição, e os programas de garantia externa de qualidade (GEQ), que envolvem a análise de amostras idênticas por um grande número de laboratórios.

A medição de amostras de CIQ possibilita uma estimativa prospectiva da precisão das análises em realização. A frequência da medição desses controles possivelmente depende do volume de trabalho e do tipo de análise sendo realizada. Por exemplo, não é incomum realizar o controle de qualidade no começo e no fim da medição de um lote de amostras por meio da análise de imunoabsorção enzimática (ELISA).

A medição de amostras de GEQ fornece aos laboratórios uma visão retrospectiva da precisão de suas medições e da consistência de quaisquer predisposições. Esses dados podem ser inestimáveis quando identificam potenciais problemas nas análises, pois permitem que os laboratórios comparem seus resultados tanto com o valor de referência (se estiver disponível) quanto com a média específica ao método. A revisão e a interpretação de relatórios GEQ é uma capacitação importante a se desenvolver entre o pessoal laboratorial, por conta das diversas maneiras em que os esquemas de GEQ apresentam seus dados. (Exemplos podem ser acessados nos *sites* de GEQ incluídos na seção “Leitura complementar” ao final do capítulo).

Não apenas a análise em si, mas também a interpretação do resultado, deve ser avaliada quanto à garantia de qualidade: existe um sistema de GEQ de revisão por pares para obtenção de comentários interpretativos.

Revisar os procedimentos de garantia de qualidade é parte essencial da auditoria da *performance* laboratorial (a avaliação da *performance* geral sobre o uso apropriado de exames, a interpretação de seus resultados, a adesão a procedimentos padrão, custo-benefício etc.). Os dados laboratoriais também devem ser incluídos na auditoria médica, em que se examina a efetividade de todos os aspectos da atenção clínica. O teste final da *performance* laboratorial é fornecido pelo resultado clínico quando ele for determinado, no todo ou em parte, por esses dados.

Regulação dos laboratórios

A regulação externa dos laboratórios tem se desenvolvido há algum tempo e, atualmente, envolve todos os aspectos do serviço laboratorial. Órgãos regulatórios independentes estão capacitados a conceder credenciais a laboratórios que cumprem padrões rigorosos e não concedê-los ou podem ainda retirar o credenciamento daqueles que falharem gravemente nas inspeções. No mundo, existem várias organizações que têm esse papel: a International Standards Organization (ISO), o United Kingdom Accreditation Service (UKAS) e a Division of Laboratory Services and Standards (EUA), apenas para citar alguns. Seu objetivo principal é assegurar a qualidade dos laboratórios e sua competência na realização de tarefas específicas. É importante notar que todas as partes de um laboratório são inspecionadas, como o ambiente no qual ele está localizado. Prédios mal conservados (onde os departamentos de patologia estão instalados) causam preocupação em inspetores, pois isso indica a baixa prioridade dada aos laboratórios em um ambiente sanitário mais amplo, como um hospital.

No Reino Unido, por exemplo, a lista atual de padrões com os quais se julga os laboratórios tem quase 60 páginas. As amplas áreas cobertas estão listadas no [Quadro 3.1](#). Vale lembrar que o processo analítico por si só é apenas uma das oito categorias examinadas em uma inspeção.

QUADRO 3.1

Áreas examinadas pelo UK Accreditation Service

- Sistema de gestão de qualidade
- Pessoal
- Instalações e ambiente
- Equipamentos, TI e materiais
- Processos prévios ao exame
- Processos de exame
- Processos posteriores ao exame
- Avaliação e garantia de qualidade

Sistemas de gestão de qualidade

“Sistema de gestão de qualidade” é um termo abrangente usado para descrever as etapas que um laboratório deve cumprir para manter os procedimentos atuais e estabelecer uma melhora contínua nos serviços por meio de metas. A maioria dos laboratórios no Reino Unido designa um gestor de qualidade, seja em sua própria especialidade ou como parte de uma equipe multiprofissional. O desenvolvimento de sistemas de gestão de documentos *on-line* (p. ex., QPulse® ou i-Passport®) possibilitou aos laboratórios melhorar bastante o controle de arquivos e rastrear datas de revisão, alterações e número de cópias impressas em circulação. Procedimentos escritos completos devem ser realizados para todas as tarefas realizadas no laboratório. Os fabricantes são obrigados a publicar instruções de uso que contenham os dados relevantes sobre cada reagente. Esses procedimentos, no entanto, são apenas parte do processo, já que a essência de um sistema de gestão de qualidade é registrar o que deve ocorrer em um laboratório como um todo. Todos os membros da equipe laboratorial devem estar familiarizados com sistemas de gestão de qualidade, entender os procedimentos para tal sistema e a necessidade de manter os documentos atualizados. De fato, o que provavelmente levará a uma qualidade melhor é a implementação efetiva do sistema e a adesão a ele. Monitora-se a efetividade do sistema por meio de auditorias (a seguir) e pela revisão de processos regularmente.

Muitos laboratórios tentam minimizar a quantidade de material impresso devido a restrições crescentes de espaço e armazenamento. A maior confiabilidade da tecnologia da informação e a necessidade de minimizar o desperdício são impulsos importantes em direção à utilização de sistemas de gestão de qualidade sem a utilização de papel.

Equipe

Em se tratando de qualidade, a equipe talvez não venha imediatamente à mente. As pessoas são, entretanto, o mais importante de qualquer laboratório. A conduta da equipe e o contínuo desenvolvimento profissional têm um papel fundamental em um laboratório de “boa” qualidade. A qualificação e o treinamento em todos os níveis da equipe de um laboratório asseguram que uma compreensão da ciência laboratorial de maneira fluida e atualizada. As competências da equipe devem ser identificadas e regularmente revistas. Recomendam-se reuniões formais individuais de revisão para avaliar as necessidades de treinamento e para promover mais capacitações futuramente.

Instalações e ambiente

O controle do acesso do laboratório e o uso eficiente da calefação, luz e espaço são considerações importantes quando se avalia um ambiente de trabalho adequado. Os aspectos de saúde e segurança das instalações e do ambiente precisam passar por revista, tanto em termos de segurança da equipe (p. ex., trabalho solitário, risco de escorregar ou tropeçar, plano para incêndio adequado), segurança laboratorial geral (tomadas sobrecarregadas, p. ex, uso apropriado de planilhas de dados de segurança de materiais e armazenamento adequado para ácidos, fármacos controlados e toxinas). Com relação à última categoria, deve-se ter também a preocupação em eliminar os resíduos laboratoriais, uma vez que englobam riscos químicos e biológicos. No Reino Unido, por exemplo, o NHS Trusts oferece incentivos fiscais relacionados com reciclagem e métodos alternativos para eliminar resíduos que não envolvam a incineração.

Sistemas de informação

O desenvolvimento de sofisticados sistemas de informação teve um grande impacto sob diversos aspectos da medicina laboratorial. As melhorias pré-analíticas envolvem a possibilidade de expor informações relevantes sobre exames e requerimentos de amostras via pedidos eletrônicos. A disponibilidade em tempo real dos resultados e a possibilidade de acusar recebimento são também vantagens que revolucionaram os sistemas de informação.

Os sistemas de informação afetam a maneira com que os laboratórios se comunicam com seus pacientes. Hoje em dia, muitos laboratórios têm um manual laboratorial eletrônico, além da cópia em papel. As vantagens de uma versão eletrônica são a redução do custo de produção (e desperdício de papel) e facilidade de manutenção e atualização. Os folhetos de informação para pacientes e os protocolos de exames como o teste da função dinâmica, podem ser facilmente acessados por *hiperlinks*, se estiverem disponíveis.

O crescente uso do e-mail permitiu laboratórios se comunicarem eletronicamente com os usuários finais, embora protocolos de segurança devam ser observados antes de enviar dados identificáveis de pacientes. Outros desenvolvimentos irão permitir cada vez mais que os pacientes usem esse e outros meios eletrônicos para acessar seus próprios resultados. No Reino Unido, alguns grupos de pacientes, como aqueles com distúrbios renais, já têm acesso eletrônico a resultados, selecionados através de uma base de dados nacionalmente organizada.

A integração dos sistemas de informação laboratoriais com os prontuários eletrônicos dos pacientes tanto na atenção primária quanto secundária revolucionou a entrega de resultados de patologias nas últimas décadas. A possibilidade remota e

segura de visualizar resultados de exames melhorou a correta prestação de cuidados à saúde, especialmente em espaços não tradicionais, além de ter estimulado a transferência do cuidado dos hospitais até as comunidades.

Avaliação e auditorias

O uso de ferramentas de auditoria na medicina laboratorial é muito difundido. Durante uma avaliação formal dos serviços do laboratório, é realizado um conjunto de auditorias verticais e horizontais e de exames para avaliar o cumprimento de uma série de padrões de qualidade. Geralmente, as auditorias verticais observam a trajetória da amostra em todo o processo do exame, desde o pedido e a coleta de sangue (se possível) até a geração do relatório e o recebimento pelo requerente. O que acontece na prática é comparado com procedimentos escritos para verificar a adesão. Uma falha em qualquer procedimento preconizado pode dar origem a uma auditoria horizontal da parte do exame em particular. Um exemplo extremo seria o seguinte: durante uma auditoria vertical, descobre-se que não se adotou o controle de qualidade durante a análise de uma substância em particular, como a hemoglobina glicada; os auditores podem agir com base nessa informação e realizar uma auditoria horizontal de todos os lotes analíticos recentes de hemoglobina glicada para averiguar se aquele foi um caso isolado ou se houve uma falha sistemática por seguir tal procedimento.

Assegurar que o ciclo da auditoria está completo é fundamental para melhorar a qualidade continuamente. Realizar uma nova auditoria em processos anteriores, em que as deficiências apontadas forçaram a uma alteração da prática, é essencial para assegurar que as tais mudanças surtiram efeito. A [Figura 3.1](#) mostra as principais etapas para completar um ciclo de auditoria.

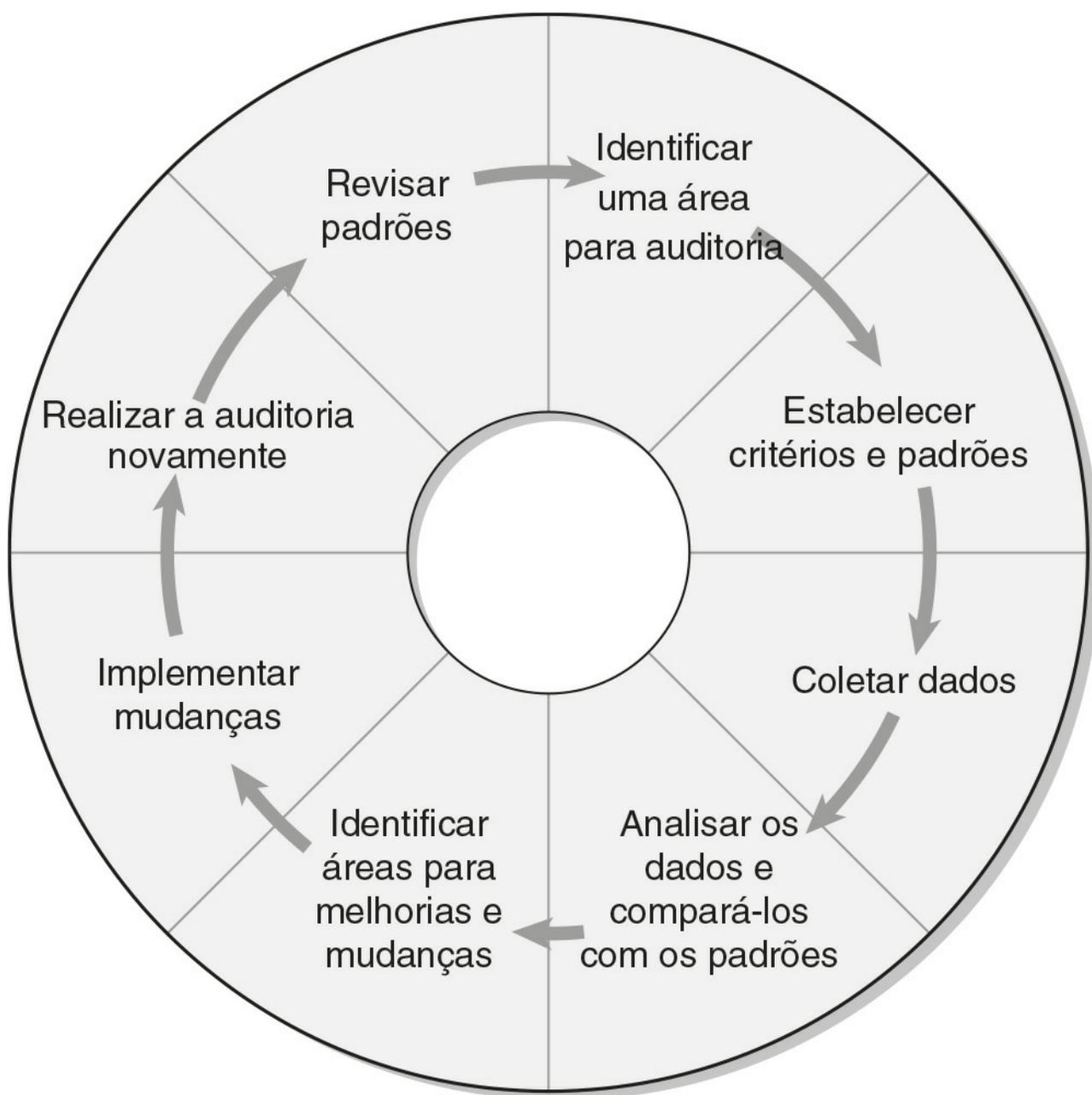


FIGURA 3.1 ■ O ciclo de auditoria completo. O processo pode iniciar em quase todos os pontos do ciclo, mas, em geral, o primeiro passo é identificar a área de interesse e depois determinar os padrões que irão conduzir a auditoria.

A auditoria clínica é outro aspecto relevante na avaliação da efetividade laboratorial. A auditoria clínica tem um papel importante na tentativa de avaliar o impacto do exame laboratorial na trajetória do paciente e nos desfechos. Finalmente, o papel do laboratório é aperfeiçoar a atenção aos pacientes e, embora seja difícil mensurar, a contribuição dos exames laboratoriais deve ser registrada. A associação a outras disciplinas clínicas possibilita que o laboratório estabeleça laços fortes com médicos e outros profissionais do ambiente de cuidado à saúde.

O terceiro tipo de avaliação que o laboratório deve realizar versa sobre a satisfação do usuário. É importante abranger todos os usuários de serviços laboratoriais, pois cada grupo tem necessidades e exigências diferentes. Médicos, enfermeiros e profissionais da saúde em geral, bem como de outros laboratórios, devem ser chamados para contribuir. Todos os aspectos do serviço devem estar contemplados, desde a opinião dos usuários no uso criterioso de comentários interpretativos até prazos de entrega e serviços de coleta de sangue. Os formulários de satisfação dos usuários podem até circular entre os pacientes (que são os verdadeiros usuários finais do serviço) especialmente aqueles com doenças crônicas de longo prazo (como diabetes melito, doença renal crônica), pois eles têm mais propriedade sobre sua saúde e os objetivos do tratamento. O [Quadro 3.2](#) fornece uma lista de outras áreas cobertas pelas questões comumente encontradas nessas pesquisas.

QUADRO 3.2

Exemplos de tópicos cobertos pelas pesquisas de satisfação de usuários

- Disponibilidade de aconselhamento clínico
- Facilidades na requisição
- Disponibilidade de informações sobre o exame
- Frequência das coletas de sangue (atenção primária)
- Acesso *on-line* dos resultados (disponibilidade)
- Prestação de serviços fora de horário comercial

INDICADORES DE QUALIDADE CLÍNICA

Em geral, os laboratórios seguem os próprios padrões de qualidade; entretanto, a necessidade de determinar e medir objetivamente sua efetividade clínica é crescente, devido a uma pressão cada vez maior por limites de recursos. Os indicadores de qualidade clínica foram desenvolvidos recentemente para apoiar esse processo. O segredo para a utilização desses indicadores é que eles precisam ser facilmente mensuráveis de modo a coletar os resultados de maneira oportuna (um relatório anual tem limitações quanto a indicar erros e melhorar a *performance* prontamente). Há muitas ideias de indicadores de qualidade, mas, se o mecanismo para obtenção dos dados for muito exigente ou difícil de implementar, então o processo inteiro torna-se sem sentido.

Os indicadores de qualidade podem ser agrupados em duas amplas categorias: aqueles que são elaborados para indicar melhorias e aqueles que são usados para identificar uma possível deterioração nos padrões. Um exemplo de cada um desses envolve o uso de garantia externa de qualidade para demonstrar um aperfeiçoamento da precisão nas análises e o monitoramento de prazos de entrega nos serviços de emergência, a fim de detectar os altos e baixos da prestação de serviços. Os prazos de entrega, em particular, podem gerar visões discordantes entre o laboratório e os médicos requerentes. O médico pode considerar que o prazo deve ser imediato, em vez de um processo que vai do recebimento da amostra no laboratório até um resultado clinicamente validado. A [Tabela 3.1](#) lista outros possíveis indicadores de qualidade que os laboratórios podem usar para monitorar sua *performance*.

TABELA 3.1 Exemplos de potenciais indicadores de qualidade

Categoria	Exemplo de indicador de qualidade
Pré-analítico	Estratégias e protocolos de pesquisa Introdução e manutenção de valores de referência (fundamentais) de mudança
Analítico	Adequação da <i>performance</i> analítica às necessidades clínicas
Pós-analítico	Interpretação dos dados Inclusão de mais testes
Serviços clínicos diretos	Intervenções do paciente/enfermaria, como revisão de pacientes com doença metabólica, problemas de equilíbrio de eletrólitos ou fluidos Participação em reuniões de equipes multiprofissionais
Educação	Ensino universitário e de pós-graduação; participação em eventos hospitalários como Reuniões de discussão de caso; informes

Efetividade clínica

No medicina laboratorial, a efetividade pode ser percebida como a habilidade do laboratório de introduzir novos exames e dissuadir médicos de usar exames considerados obsoletos. Os bioquímicos clínicos podem estar envolvidos no desenvolvimento de protocolos de exame específicos no serviço de emergência, por exemplo, ou na interpretação de dados em casos complexos. Outra maneira com que o laboratório pode contribuir na atenção médica efetiva é por meio da identificação de artefatos de alterações das substâncias bioquímicas, como o efeito da trombocitose na concentração de potássio. A implementação de orientações nacionais e a adoção de estratégias de exame acordados ou métodos analíticos mais precisos (como a medição de creatinina por métodos enzimáticos) são exemplos de como a efetividade clínica dos laboratórios foi aperfeiçoada.

Principais indicadores de *Performance*

Na tentativa de avaliar objetivamente a qualidade e a efetividade de processos predominantemente pré- e pós-analíticos no laboratório, o Royal College of Pathologists do Reino Unido estabeleceu os Key Performance Indicators.* Esses padrões sugeridos cobrem diversas áreas, desde a percentagem da equipe em treinamento até a velocidade do laboratório em responder a um pedido de consulta clínica (o que define consulta poder ser um assunto polêmico). A [Tabela 3.2](#) lista alguns outros padrões adicionais sugeridos pelo Royal College of Pathologists. Ainda estão em estágio inicial e alguns necessitam ser mais bem esclarecidos. No entanto, eles fornecem uma base excelente para o laboratório avaliar sua *performance* atual. Para que esses indicadores de *performance* tenham um impacto na determinação dos padrões e, assim, possam gerar mais benefícios aos laboratórios, cada laboratório participante deve publicar alguns de seus resultados regularmente, permitindo que sejam comparados com os de seus pares.

TABELA 3.2 Principais indicadores de *performance* recomendados pelo Royal College of Pathologists do Reino Unido

Categoria	Padrão de <i>performance</i> e método da medição
Treinamento	15-30% da equipe de cientistas bioquímicos, cientistas clínicos e médicos devem estar em treinamento
Pesquisas com usuários	O laboratório deve ter pacientes na pesquisa de satisfação dos usuários
Prazos de entrega	Porcentagem dos estudos de acidentes e emergência completa em 1 hora. Objetivo: 90% em abril de 2014
Comunicação de resultados	Porcentagem dos resultados fundamentais transmitidos por telefone ao médico requerente em 2 horas. Objetivo: 97% em abril de 2014

Gestão de demanda

Antigamente, os médicos eram, em geral, autorizados a indicar irrestritamente todos os exames disponíveis nos laboratórios, mas, conforme os custos se elevaram, a variedade de exames se expandiu e o treinamento laboratorial em nível de graduação de medicina diminuiu. Assim, os laboratórios têm de administrar uma demanda maior. Um trabalho considerável tem sido feito para verificar os intervalos sensíveis de exames repetidos para substâncias frequentemente analisadas na atenção secundária. Alguns exemplos são perfis de ossos e fígado, vitamina D e exame da função tiroide. Os pedidos eletrônicos possibilitam ao laboratório enviar advertências aos médicos antes que realizem pedidos repetidos e também orientar os usuários sobre o uso mais eficiente dos serviços laboratoriais. Outra forma de gestão de demanda envolve o veto dos pedidos no laboratório, que pode-se referir a exames especializados encaminhados a outros laboratórios ou a substâncias com papel clínico específico, como os marcadores de tumores. A verificação tem uma dupla proposta: em primeiro lugar, permite ao laboratório controlar os custos e, segundo, abre diálogo com o requerente quanto à necessidade e à conveniência do exame.

BIOQUÍMICA CLÍNICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Os últimos anos do século XX testemunharam o estabelecimento e o desenvolvimento do conceito de medicina baseada em evidências, que, em essência, se trata do uso dos melhores dados disponíveis a partir de abalizados estudos clínicos sobre o acompanhamento de pacientes, contemplando diagnóstico, prognóstico e tratamento. Isso levou à instituição da bioquímica clínica baseada em evidências (e medicina laboratorial baseada em evidências em geral). Nesse conceito, por exemplo, a relação entre os estudos e os resultados clínicos é rigorosamente analisada, com a utilização de instrumentos, como as razões de probabilidade (p_{19}) para determinar quais estudos são mais apropriados (em termos de validade e grau de informação) em situações clínicas individuais e com a avaliação do seu uso subsequente.

Na medicina baseada em evidências, o padrão-ouro para fornecer evidências é uma revisão sistemática dos testes clínicos, preferivelmente de modo aleatório e replicado. Essas revisões devem ser elaboradas para minimizar os vieses, os erros aleatórios e as confusões. Também devem contemplar uma metanálise –análise estatística dos resultados a partir de uma série

de estudos independentes delineados para produzir uma única conclusão sobre o resultado, tanto sobre a eficácia de um tratamento em particular quanto acerca do valor de um estudo diagnóstico.

Embora o número de revisões sistemáticas de estudos diagnósticos publicadas anualmente esteja crescendo, nenhuma delas é especificamente sobre exames bioquímicos bem consolidados. Além disso, não há um pré-requisito para conduzir estudos de eficácia e validade de novos exames antes de que sejam introduzidos no mercado, como no caso dos agentes terapêuticos. Por exemplo, vários marcadores de tumores têm sido desenvolvidos nos últimos anos, mas, para muitos deles, há apenas evidências limitadas (e apenas em contextos específicos) do seu valor clínico. O contexto no qual se utiliza um estudo é essencial. Por exemplo, não há dúvidas de que a medição do antígeno específico da próstata (PSA) tem valor no monitoramento da resposta ao tratamento de pacientes com câncer prostático, no entanto os valores basais têm pouca significância prognóstica e ainda não há evidências de que rastrear homens mais velhos quanto a câncer de próstata pela medição de PSA tenha qualquer efeito no resultado.

A bioquímica clínica baseada em evidências está ganhando impulso. Começa com a avaliação técnica de um exame e engloba a avaliação da *performance* diagnóstica e da utilidade clínica, conforme discutido no [Capítulo 2](#). Uma de suas consequências mais importantes é o desenvolvimento de orientações para o estudo de pacientes com doenças específicas. Contudo, assim como há uma contínua vigilância clínica de medicamentos introduzidos no mercado (o que resulta, em alguns casos, na sua retirada posteriormente ou na alteração de suas licenças), o impacto das diretrizes e de outros produtos da medicina laboratorial baseada em evidências deve ser revisado. Isso para assegurar que são apropriadas e efetivas ao longo tempo. O processo da auditoria clínica – definindo padrões, examinando processos de acordo com esses padrões, identificando deficiências, modificando os processos para adequá-los e repetindo o ciclo para verificar melhorias na *performance* – é fundamental nesse caso.

EXAMES LABORATORIAIS REMOTOS

Existe uma tendência atual de prestar um serviço mais centrado no paciente, o que envolve a realização de exames laboratoriais na comunidade, no local do cuidado. Esse desejo de prestar serviços bioquímicos no leito, na clínica ou no consultório médico, sob algumas circunstâncias, levou ao desenvolvimento de técnicas e instrumentos analíticos que podem ser usados confiavelmente por indivíduos que não necessariamente contaram com um treinamento laboratorial rigoroso. São exemplos a análise de íon hidrogênio e gás sanguíneo nas unidades de terapia intensiva, sobretudo para auxiliar pacientes com respiradores; as análises de urina em bastões; as medições de glicose no sangue em enfermarias ou na casa dos pacientes; e a análise de bilirrubina nas unidades de terapia intensiva neonatais. As vantagens desses exames são a rápida disponibilidade de resultados no local em que se tomam as decisões de acompanhamento e a possibilidade de realizar os exames frequentemente; ambos facilitam rápidas respostas às modificações na condição dos pacientes. Certas fontes de erro podem ser eliminadas (e convém tomar cuidado para não introduzir outras), além de que se economiza dinheiro no transporte de amostras ou de pacientes. Entretanto, o custo por exame é muito maior nos exames laboratoriais remotos (ELR) do que nos laboratórios centrais.

Esse não é um conceito novo. Na era vitoriana, os médicos realizavam exames patológicos simples no leito do paciente, e foi justamente a complexidade crescente dos exames que levou à criação de instalações laboratoriais centrais. Os exames remotos oferecem consideráveis vantagens em comparação com exames com base em laboratório em algumas circunstâncias, conforme os exemplos citados anteriormente. No entanto, é importante que: os exames e instrumentos sejam confiáveis; apenas uma equipe que tenha sido treinada para usá-los possa realizar os exames; que os resultados sejam submetidos a confirmações por meio de esquemas de garantia de qualidade (preferivelmente supervisionados por um bioquímico clínico); e que exista um suporte qualificado técnico e analítico adequado em caso de problemas. Espera-se que os laboratórios estejam à frente desse empreendimento e trabalhem com o usuário de ELR para estabelecer um conjunto de padrões de qualidade análogos àqueles usados no laboratório principal. O padrão internacional ISO 22.870 estabelece padrões específicos que devem ser seguidos quando os exames são realizados em hospitais.

Persistem, no entanto, temas de governança clínica sobre o uso de ELR. Dois importantes motivos de preocupação são a assimilação do resultado do ELR no prontuário do paciente e a necessidade de assegurar a adesão a processos rigorosos de exame (um ciclo de auditoria completo). Por exemplo, os mais modernos medidores de glicose no sangue disponíveis no mercado têm a capacidade de conectar-se tanto com o sistema de gestão de informação do laboratório quanto o do hospital. Esses medidores controlam o acesso pela identificação única dos usuários. Além disso, os medidores conectados podem ser controlados remotamente do laboratório para assegurar que eles passaram por checagens de controle de qualidade antes de realizar medições com as amostras do paciente. O acesso remoto a esses medidores também assegura que o uso por indivíduos sem treinamento seja evitado.

Esses empreendimentos são excelentes exemplos do progresso alcançado por fabricantes nessa área. A necessidade de estabelecer boas relações profissionais com fabricantes e colegas que usam o sistema é fundamental para garantir o êxito. Conforme o uso de dispositivos de ELR se torna mais prevalente, a regulamentação se tornará mais rigorosa e se prevê que o laboratório terá um papel mais importante na prestação e no acompanhamento, possivelmente por meio de acordos com médicos comunitários.

CONCLUSÃO

Os laboratórios são obrigados a prestar um serviço de alta qualidade, que deve ser avaliado e regulado independentemente. Junto com os padrões de qualidade, houve a necessidade de incluir a inspeção de procedimentos que cubram toda a jornada da amostra, desde a coleta de sangue até o recebimento do resultado final. Os laboratórios devem revisar as necessidades do usuário final, seja ele o médico, o enfermeiro ou o paciente, e tentar adaptar seus serviços de maneira adequada.

A necessidade de monitorar a efetividade clínica dos laboratórios para comprovar contínuas melhorias na qualidade e melhores resultados para os pacientes resultou no desenvolvimento de indicadores de qualidade clínica. Estes devem ser usados a fim de fornecer aos laboratórios dados suficientes para identificar áreas de boas práticas e áreas em que mais melhorias são necessárias e para promover uma cultura em que o contínuo aperfeiçoamento na qualidade é integrado às atividades rotineiras.

Leitura complementar

Barth J. Clinical quality indicators in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem* 2012;49:9-16.

Barth J. Selecting clinical quality indicators for laboratory medicine. *Ann Clin Biochem* 2012;49:257-61.

Moore AR. Evidence-based clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 1997;34:3-7.

Uma introdução concisa ao tema.

National External Quality Assurance Scheme, UK NEQAS. www.ukneqas.org.uk.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine. <http://www.cebm.net/?0=1162>.

O site do Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Essa página ilustra o uso de razões de aproximação para modificar probabilidades diagnósticas, mas também há várias outras páginas úteis.

Price CP, Christensen RH, editors. Evidence-based laboratory medicine: principles, practice and outcomes. 2nd ed. Washington: AACC Press; 2007.

Uma série de ensaios que discutem a aquisição e uso de evidências para estudos diagnósticos, auditorias clínicas e o desenvolvimento e avaliação de orientações.

Randox External Quality Assurance Scheme, RIQAS. www.riqas.com. Royal College of Pathologists. How to assess the quality of a pathology service. London: Royal College of Pathologists; 2011.

United Kingdom Accreditation Service. www.ukas.com.

Welsh External Quality Assurance Scheme, WEQAS. www.weqas.com.

* Nota do RC: No Brasil, estas normas são determinadas pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

CAPÍTULO 4

Sódio, água e potássio

Michael D. Penney

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

FISIOLOGIA

- Introdução
- Fluido extracelular e sódio
- Fluido intracelular e água
- Fluido extracelular, fluido intracelular e potássio

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO SÓDIO

- Deficiência de sódio
- Excesso de sódio

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA ÁGUA

- Poliúria
- Poliúria noturna
- Hipernatremia
- Hiponatremia

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO POTÁSSIO

- Hipocaliemia
- Hipercaliemia

CONCLUSÃO

APÊNDICES

FISIOLOGIA

Introdução

A água é a molécula mais abundante no corpo humano e o maior solvente (o único outro de importância é a gordura). O controle fisiológico da composição e distribuição dos espaços do fluido são um processo homeostático altamente sensível e complexo que é necessário para manter o organismo. Existem dois principais espaços fluídicos: o fluido intracelular (ICF) e o fluido extracelular (ECF). O segundo é posteriormente separado em espaço intravascular (plasma), espaço intersticial (que inclui a linfa) e o fluido transcelular (fluidos pleural, pericárdico, peritoneal, cefalorraquidiano e gastrointestinal), formado pela atividade de transporte de células. A [Tabela 4.1](#) resume o conteúdo de água do corpo e a distribuição de fluido entre os principais espaços do corpo; a proporção de água corpórea no peso total do corpo é afetada pela idade, sexo e índice de gordura.

TABELA 4.1 Distribuição de fluido corporal com relação à idade e sexo

	Criança, 1 ano	Homem adulto, 40 anos	Mulher adulta, 40 anos
Peso (kg)	7	70	60
Total de água no corpo (L)	4,9	42	30
Volume de ICF (L)	3,15	28	18
Volume de ECF (L)	1,75	14	12
Do qual é intravascular	0,35	2,8	2,4

As composições de eletrólitos do ECF e do ICF são diferentes – essencialmente, o espaço extracelular é uma solução que, predominantemente, contém sódio e o espaço intracelular, uma solução que contém potássio (Tabela 4.2). Esta diferença, fundamental na composição de eletrólitos, é mantida pelas bombas de transporte da membrana celular (ATPases que consomem energia). As concentrações de eletrólitos e proteínas no sangue são, hoje em dia, mais comumente medidas no sangue. Neste capítulo, a menos que especificado, o termo *plasma* é usado para descrever concentrações *in vivo* e o termo *soro* para concentrações medidas *in vitro*.

TABELA 4.2 Concentração molal representativa de eletrólitos nos espaços de fluido corporal

Outros ânions predominantemente intracelulares são os sulfatos e os proteínatos

Eletrólito	ECF (mmol/kg)	ICF (mmol/kg)
Sódio	152	10
Potássio	4,3	160
Cálcio	2,7	1
Magnésio	1,1	13
Cloreto	109	10
Bicarbonato	29	10
Fosfato	1,5	50

A água corpórea se locomove entre os principais espaços do corpo através de canais de água (aquaporinas) predominantemente sob a influência de pressões osmóticas resultantes de partículas dissolvidas no ECF e no ICF em ambos os lados da membrana celular. Em condições fisiológicas estáveis, a pressão osmótica do ICF é exatamente igual à pressão osmótica do plasma. A osmolalidade representa a concentração molal do soluto em um litro de solvente (água) e é expressa por mmol/kg, em oposição à solução molar (ou osmolar calculada), em que a concentração em um espaço de um litro de solução (que inclui o espaço do soluto) é expressada por mmol/L. Esta minúcia na definição tem sua utilidade na diferenciação entre certos distúrbios reais e aparentes de eletrólitos (p. 47).

A osmolalidade medida no ECF não pode, no entanto, sempre ser equalizada com a pressão osmótica transcelular. A membrana celular é seletivamente permeável a vários solutos, mas alguns solutos naturais, como a ureia, ou solutos exógenos, como o álcool, são livremente permeáveis. Assim, um aumento na osmolalidade do plasma devido ao sódio significa um aumento da pressão osmótica pela membrana celular, tendendo a retirar água da célula para equalizar as osmolalidades. Entretanto, um aumento da osmolalidade do plasma devido à ureia não tem este efeito por conta da livre permeabilidade da ureia no ICF e no ECF, o que nos leva ao conceito de *osmolalidade efetiva* ou *tonicidade* que, sob condições fisiológicas, é primariamente dependente da concentração de sódio no plasma, mas sob condições patológicas ou iatrogênicas, pode ser dependente de outros solutos, p. ex., o efeito da glucose na diabetes melito não tratada ou do manitol após infusões intravenosas (usado terapeuticamente precisamente para tal efeito).

A distribuição de água entre diferentes espaços corpóreos, portanto, depende da permeabilidade das barreiras relevantes da membrana à água, e da quantidade de soluto em cada espaço. Como a água é livremente permeável em todas as membranas celulares (exceto em algumas membranas altamente especializadas dos néfrons e glândulas sudoríparas), o índice de água nos espaços corpóreos depende do conteúdo de soluto do espaço. O efeito Gibbs-Donnan é uma força importante que influencia a distribuição de solutos. Se a barreira que separa dois compartimentos é permeável à água e aos íons pequenos, mas impermeável a grandes moléculas ionizadas, e as moléculas maiores estão confinadas em um compartimento, a concentração de pequenos íons irá diferir entre compartimentos no equilíbrio, e o compartimento que contém a proteína irá exercer uma força osmótica.

A pressão oncótica (pressão osmótica coloidal) é a pressão osmótica resultante da diferença no ECF entre os conteúdos proteicos do plasma e o fluido intersticial. A maior contribuição para a pressão oncótica sob condições fisiológicas é a concentração de albumina no plasma. A pressão hidrostática do plasma pela membrana capilar aferente cria uma força

contrária à pressão oncótica: a combinação da modificação dos gradientes da pressão hidrostática e oncótica pelo leito capilar é conhecida como forças Starling.

Já que o conteúdo total de soluto das células em condições fisiológicas está essencialmente determinado e a água é livremente permeável por quase todas as membranas celulares, o volume do ICF é determinado pelo conteúdo de água corpórea. A tonicidade fluídica intracelular determinará, por sua vez, a tonicidade do ECF, embora o volume do ECF seja essencialmente dependente do seu conteúdo de sódio.

Fluido extracelular e sódio

O índice de sódio em um adulto normal é de 55-65 mmol/kg de peso corpóreo. A concentração de sódio no plasma é de ~140 mmol/L (~152 mmol/kg). Sob condições fisiológicas, o controle do volume de ECF é realizado através do controle do volume do plasma funcional ou *efetivo* (aquela parte do volume do plasma que ativamente perfunde os tecidos). Há uma variedade de mecanismos aferentes para monitorar o volume efetivo do plasma (e, assim, o volume de ECF), que inclui os receptores intratorácicos de volume, como os receptores atriais estiráveis, receptores de volume hepático, barorreceptores arteriais, barorreceptores intrarrenais e, possivelmente, receptores de tecidos que monitoram a perfusão do tecido. Qualquer que seja a verdadeira ou relativa função de todos estes sistemas sensoriais, sua influência resultante é o controle eficiente da conservação renal de sódio e de apetite pelo consumo oral de sódio.

O consumo de sódio varia consideravelmente entre diferentes grupos étnicos e culturais. As variações no consumo entre 5 e 500 mmol/24h foram registradas, e os mecanismos fisiológicos equilibram o mesmo com a excreção renal do sódio. A chegada do sódio aos túbulos renais é uma função da concentração de sódio no plasma e da taxa de filtração glomerular (GFR). A cada 24 horas, os rins de um homem adulto mediano irão filtrar um excesso de 24.000 mmol de sódio, a maioria do qual é reabsorvido pelos túbulos de modo que, em estado de saúde, o equilíbrio de sódio é alcançado. Em um indivíduo saudável, a retenção de sódio renal pode ser extremamente eficiente, com a concentração de sódio na urina caindo a < 1 mmol/L de urina. Por outro lado, quando o consumo de sódio é excessivo, a capacidade de excretá-lo pode resultar em uma concentração de sódio na urina de até 300 mmol/L.

Controle renal da saída de sódio

Controle renal intrínseco da reabsorção tubular de sódio. Sob condições fisiológicas normais, aproximadamente 80% do sódio na filtração glomerular é reabsorvida pelos túbulos proximais. Acredita-se que a concentração de proteína no sangue nos leitos peritubulares pós-glomerulares exerce uma forte pressão oncótica no fluido em túbulos proximais, o que, por sua vez, ajuda a regular o volume do fluido reabsorvido. Este processo contribui à autorregulação da filtração e reabsorção, chamado de *equilíbrio glomérulo-tubular*. Tem havido um intenso interesse fisiológico no controle da reabsorção proximal tubular do sódio e outros mecanismos intrínsecos de controle renal, como a redistribuição da atividade de filtração dos néfrons superficiais (perdedores relativos de sal) a néfrons justamedulares (retentores relativos de sal). Entretanto, até hoje, a maior influência humoral na reabsorção de sódio parece residir nos túbulos distais e dutos coletores.

Eixo renina-angiotensina-aldosterona. A aldosterona é um hormônio esteroide liberado pela zona glomerulosa do córtex adrenal. O maior controle da secreção de aldosterona se dá através da angiotestina II, um octapeptídeo produzido na circulação como um produto final da ação da renina. A renina é uma enzima proteolítica secretada por um grupo de células (o aparato justaglomerular) situado entre as arteríolas aferentes e eferentes, e células quimiorreceptoras especializadas encontradas no epitélio tubular convoluto dos rins – a mácula densa. A liberação de renina é estimulada por uma baixa na distribuição de sódio aos túbulos distais (diminuição do sódio, contração no volume de ECF), hipotensão arterial renal (devido à hipotensão sistêmica ou estenose renal arterial) e pela atividade do nervo simpático via receptores β 1-adrenérgicos. O substrato para a renina é o angiotensinogênio, uma α 2-globulina produzida pelo intestino. A renina libera um decapeptídeo aminoterminal do angiotensinogênio conhecido como angiotensina I, que, por sua vez, sofre o efeito da enzima conversora de angiotensina (ACE), predominantemente localizado dentro dos capilares pulmonares. A ação da ACE se concentra na divisão dos dipeptídeos carboxiterminais da angiotensina I para produzir a angiotensina II. O eixo renina-angiotensina-aldosterona está resumido na [Figura 4.1](#). As maiores influências fisiológicas na aldosterona são o índice corpóreo de sódio e a pressão de perfusão renal, embora a hipercaliemia possa estimular a liberação de aldosterona diretamente.

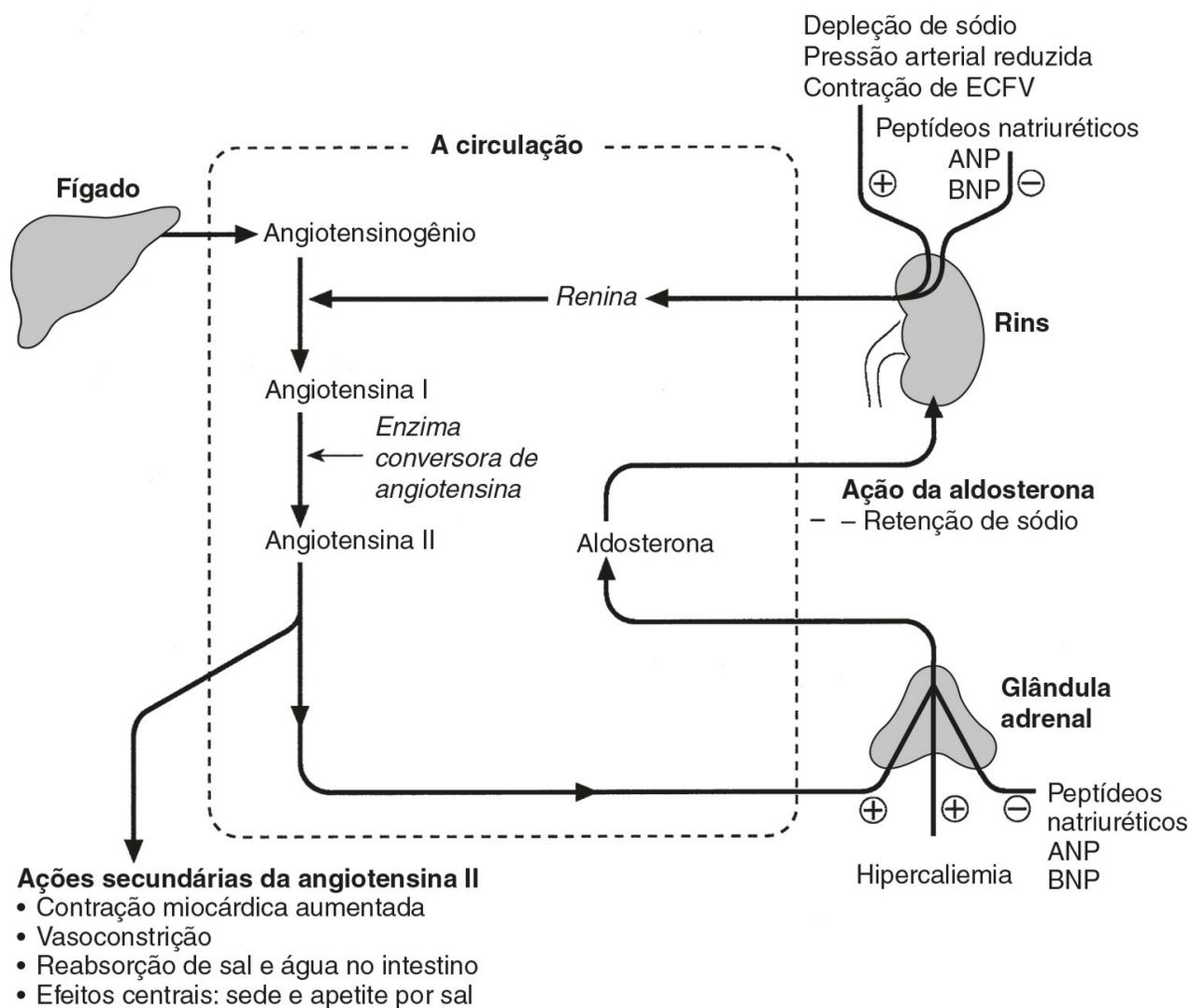


FIGURA 4.1 ■ O eixo renina-angiotensina-aldosterona. +, sinal de estimulação; -, sinal de inibição; ANP, peptídeo atrial natriurético; BNP, peptídeo natriurético cerebral.

A aldosterona age através do receptor mineralocorticoide nuclear específico, que é protegido do cortisol (com o qual tem a mesma afinidade) através da produção intracelular de 11 β -hidroesteroide (11 β -HSD). Esta enzima converte o cortisol em cortisona, com a qual o receptor tem baixa afinidade. A resposta nas *células principais* que circundam os túbulos distais e os dutos coletores é o influxo apical de sódio por meio da estimulação do canal Na^+ epitelial (ENaC) e seu efluxo através da Na^+, K^+ -ATPase basolateral. O efeito de rede é a reabsorção ativa de sódio em troca de potássio. Além disto, a angiotensina II tem ações vasoconstritoras diretas, portanto, exercendo uma influência imediata no volume plasmático *efetivo*.

Peptídeos natriuréticos. A filtração glomerular e a ação da aldosterona não constituem o controle completo da excreção renal de sódio nos sistemas de mamíferos. A existência de um terceiro fator (ou fatores) foi proposta 20 anos antes da identificação de um fator natriurético específico em 1981. Este fator foi originalmente identificado no átrio cardíaco dos ratos e foi denominado de fator natriurético atrial (agora conhecido como peptídeo natriurético atrial, ANP). Desde então, outros peptídeos natriuréticos atriais têm sido identificados em humanos. O ANP circulante é um peptídeo de 28 aminoácidos (AA) em uma estrutura de anel composta por 17 AA ligados por ponte dissulfeto entre as cistinas nas posições 7 e 23: o gene para a molécula precursora de ANP está localizada no braço curto do cromossomo 1. Três éxons codificam para um peptídeo de 151 AA (preproANP) que, após a remoção do peptídeo sinal, resulta em um peptídeo de 126 AA (proANP) – a forma principal de armazenamento. Na secreção à circulação, o proANP é clivado em um peptídeo N-terminal 1-98 (NT-proANP) e o peptídeo biologicamente ativo 99-126 (ANP). O maior estímulo à secreção de ANP é o estiramento atrial e os lugares principais de síntese são os átrios.

Em 1988, um segundo peptídeo natriurético foi identificado no cérebro porcino e chamado de peptídeo natriurético cerebral (BNP). Mais tarde se comprovou que é produzido predominantemente nos ventrículos do coração. O BNP circulante é um peptídeo de 32 AA, também formado por uma estrutura de anel com 17 AA ligados por uma ponte dissulfeto entre as cistinas nas posições 10 e 26. A estrutura de anel tem um alto nível de homologia com o anel da ANP. Assim como o da ANP, o gene do BNP está localizado no braço curto do cromossomo 1. Três éxons codificam para peptídeo com 134 AA (pre-proBNP) que,

após a remoção do peptídeo sinal, resulta em um peptídeo de 108 AA (proANOP) – a forma principal de armazenamento. Outras clivagens no momento da liberação à circulação resultam em um peptídeo N-terminal 1-76 (NT-proBNP) e o peptídeo biologicamente ativo 77-108 (BNP). Tanto a ANP quanto o BNP compartilham de um receptor comum que medeia a resposta natriurética nos rins ao causar um aumento da taxa de filtração glomerular e o bloqueio da reabsorção de sódio nos dutos coletores medulares internos. Eles também influenciam a reabsorção de sódio através do antagonismo do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Tanto o ANP quanto o BNP reduzem o tônus simpático na vascularização periférica. A fisiologia básica do ANP e do BNP está resumida na [Figura 4.2](#).

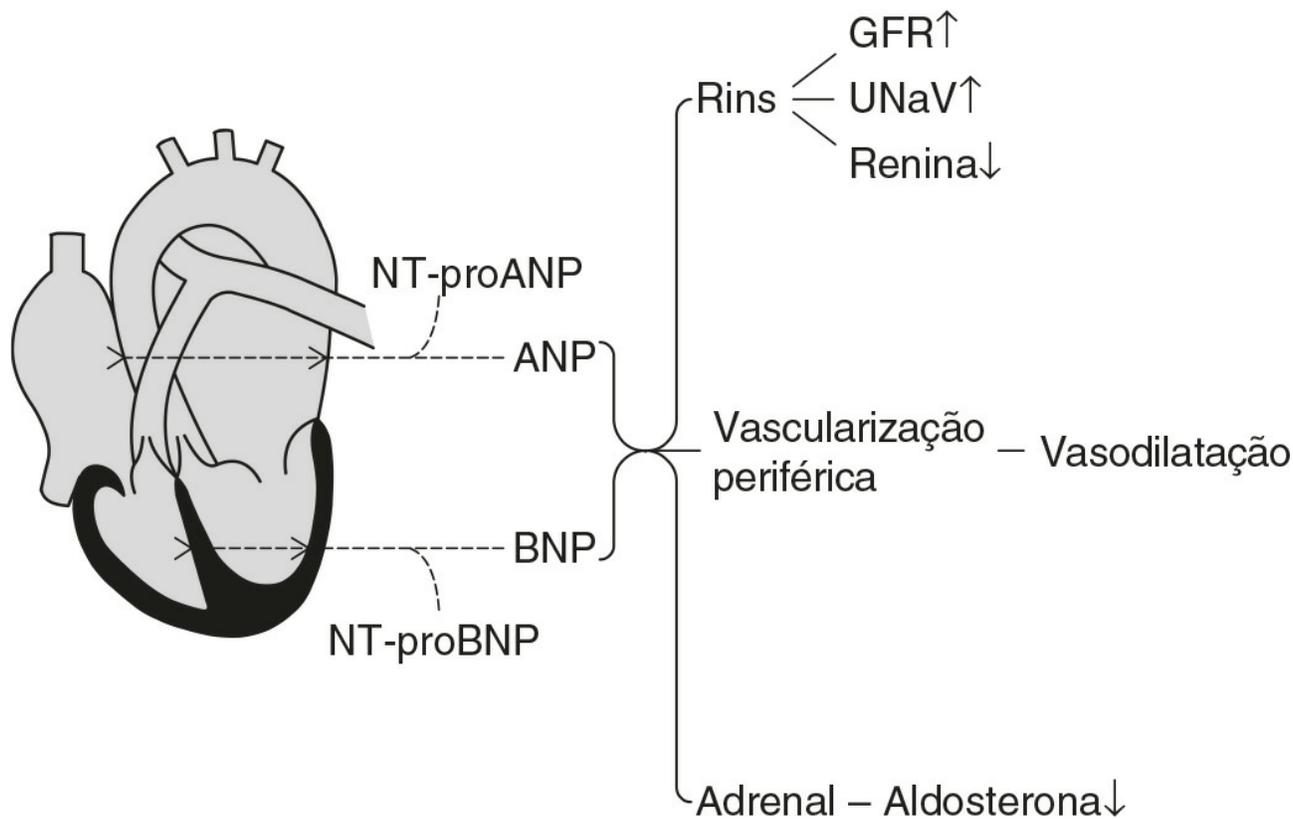


FIGURA 4.2 ■ A fisiologia do ANP e do BNP. Pró-peptídeos são secretados com os peptídeos natriuréticos ativos. O peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético cerebral (BNP) compartilham um receptor comum para aumentar a taxa de filtração glomerular (GFR) e a excreção de sódio na urina (UNaV), e também para reduzir a secreção de renina e aldosterona.

Em 1990, outro “peptídeo natriurético” foi descrito no cérebro porcino e foi chamado de peptídeo natriurético tipo C (CNP). O gene do CNP está codificado no cromossomo 4. Embora ele tenha sido identificado no plasma humano, a ação deste peptídeo é mediada por um receptor diferente e não tem uma função natriurética direta, mas age primariamente como regulador antiproliferativo no sistema celular vascular e como um neuropeptídeo.

Não existe dúvida que o ANP e, em menor extensão o BNP, tem importantes funções fisiológicas com relação ao equilíbrio do sódio. Experimentos simples podem demonstrar prontamente mudanças nas concentrações de ANP e BNP com relação ao consumo de sódio, e a interação do ANP e do BNP com o eixo renina-angiotensina-aldosterona resulta em um sistema de controle de sódio de “ajuste fino” dual, usando informação aferente obtida do coração e rins simultaneamente. Entretanto, diferente do eixo renina-angiotensina-aldosterona, nenhum distúrbio primário de excesso ou deficiência de hormônio natriurético já foi identificado com certeza. Como o maior estímulo à liberação de ANP e BNP é o estiramento da parede cardíaca, a grande utilidade atual da medição destes peptídeos, particularmente o BNP e o NT-proBNP, reside no diagnóstico e no monitoramento da insuficiência cardíaca.

Apetite por sódio

A conservação renal do sódio é extremamente eficiente, mas quando sustentada, perdas não renais ocorrem sob condições fisiológicas, como através do suor devido à atividade física vigorosa e prolongada ou como resultado da exposição a um ambiente de alta temperatura. Neste caso, um outro mecanismo para aumentar o consumo de sódio entra em cena – o apetite por sódio. A existência deste mecanismo nos humanos pode ser observada em estados patológicos de deficiência na conservação de sódio, como na doença de Addison. No entanto, definir precisamente o apetite por sódio nos humanos sob condições fisiológicas é uma tarefa subjetiva e complicada. O consumo de sal é enormemente condicionado às tradições alimentares e hábitos culturais de temperar a comida com sal. O impulso por adicionar sal à comida preparada parece ser

automático em muitas pessoas, que o fazem antes mesmo de provar. Experimentos animais evidenciaram um sistema inteiramente separado, baseado no cérebro, que influencia o controle do comportamento ativo em buscar de sal o eixo renina-angiotensina-aldosterona.

Fluido intracelular e água

A água atravessa as membranas celulares pela simples difusão através da bicamada lipídica e através de canais específicos de água conhecidos por aquaporinas. Suspeitava-se da existência de canais específicos de água há muitos anos, não apenas para explicar as mudanças dramáticas que podem ocorrer na permeabilidade da água nas células epiteliais dos dutos coletores renais durante a hidratação e a desidratação. Entretanto, somente em 1992, a primeira aquaporina foi caracterizado nas células vermelhas humanas – a aquaporina 1 (AQP 1). Até hoje, 13 diferentes aquaporinas mamíferas foram identificadas (AQP 0-12). Doenças especificamente humanas foram associadas a mutações na codificação genética no AQP 0 (catarata congênita) e AQP 2 (diabetes insípida nefrogênica autossômica recessiva – p. 42). Embora mutações no gene para a AQP 1 tenham sido descritas, os indivíduos afetados seguem assintomáticos. Além disto, a neuromielite ótica (NMO), uma doença desmielinizante e inflamatória do sistema nervoso central (CNS), é causada por autoanticorpos direcionados contra o principal canal de água do CNS – AQP 4. A regulação da expressão genética das aquaporinas pode ter importantes consequências patofisiológicas em estados de doença associados à retenção de água ou edema cerebral.

Sob condições fisiológicas, o índice de soluto nas células é constante e, portanto, o volume celular depende do índice de solvente, não de soluto. A maioria das células se comporta como medidoras osmóticas “efetivas” – inchando quando a água corpórea aumenta e contraíndo quando diminui. Normalmente, a osmolalidade do ECF e, portanto, do ICF, se situa em cerca de 285 mmol/kg.

Controle da excreção de água renal

Osmorregulação. Existe uma perda mínima obrigatória de água pelos rins todos os dias que depende da concentração de urina máxima atingível e da capacidade osmótica de excreção. A perda renal máxima de água ocorre quando, por uma dada carga osmótica, a concentração mínima de urina é atingida.

O controle da excreção de água pelo organismo se dá pela secreção de hormônio antidiurético (arginina vasopressina, AVP) e sua ação renal. A arginina vasopressina é um nonapeptídeo sintetizado nos neurônios magnicelulares situados em dois núcleos paralelos do hipotálamo – os núcleos supraóptico e paraventricular. O gene para a AVP nos humanos se localiza no braço curto do cromossomo 20. Três éxons codificam para a pré-pró-vasopressina que após a remoção do peptídeo sinal, gera a pró-vasopressina, que, por sua vez, é subsequentemente empacotada em grânulos neurosecretores. Os grânulos são transportados então pelo fluxo axonal às terminações nervosas na hipófise posterior. Durante o transporte, a pró-vasopressina é dividida mais uma vez em AVP, neurofisina II e glicoproteína. A neurofinina II forma tetrâmeros com uma molécula de AVP ligada a cada meação de neurofisina, cujo conjunto conta ainda com um sítio de ligação AVP. O estímulo para liberar a AVP na circulação resulta na liberação simultânea de AVP, neurofisina II e glicoproteínas. Células intimamente associadas no hipotálamo (células osmorreceptoras) devido ao seu inchaço ou encolhimento em resposta às mudanças na osmolalidade do ECF, controlam a liberação do AVP da hipófise posterior. O efeito da modificação na concentração de sódio no plasma (e, portanto, da osmolalidade) na concentração de AVP no plasma é demonstrado na [Figura 4.3](#). Outros solutos confinados no ECF, p. ex., o manitol administrado de maneira exógena tem um efeito similar. Por outro lado, a ureia não produz estímulo suficiente para que este livremente permeie as membranas celulares. A resposta osmorreceptora é geralmente caracterizada por seus pontos de referência (definidos variadamente pela osmolalidade do plasma, em que uma resposta mensurável do AVP se inicia ou pela osmolalidade do estado basal) e por sua reatividade (ganho ou sensibilidade, conforme a inclinação da resposta).

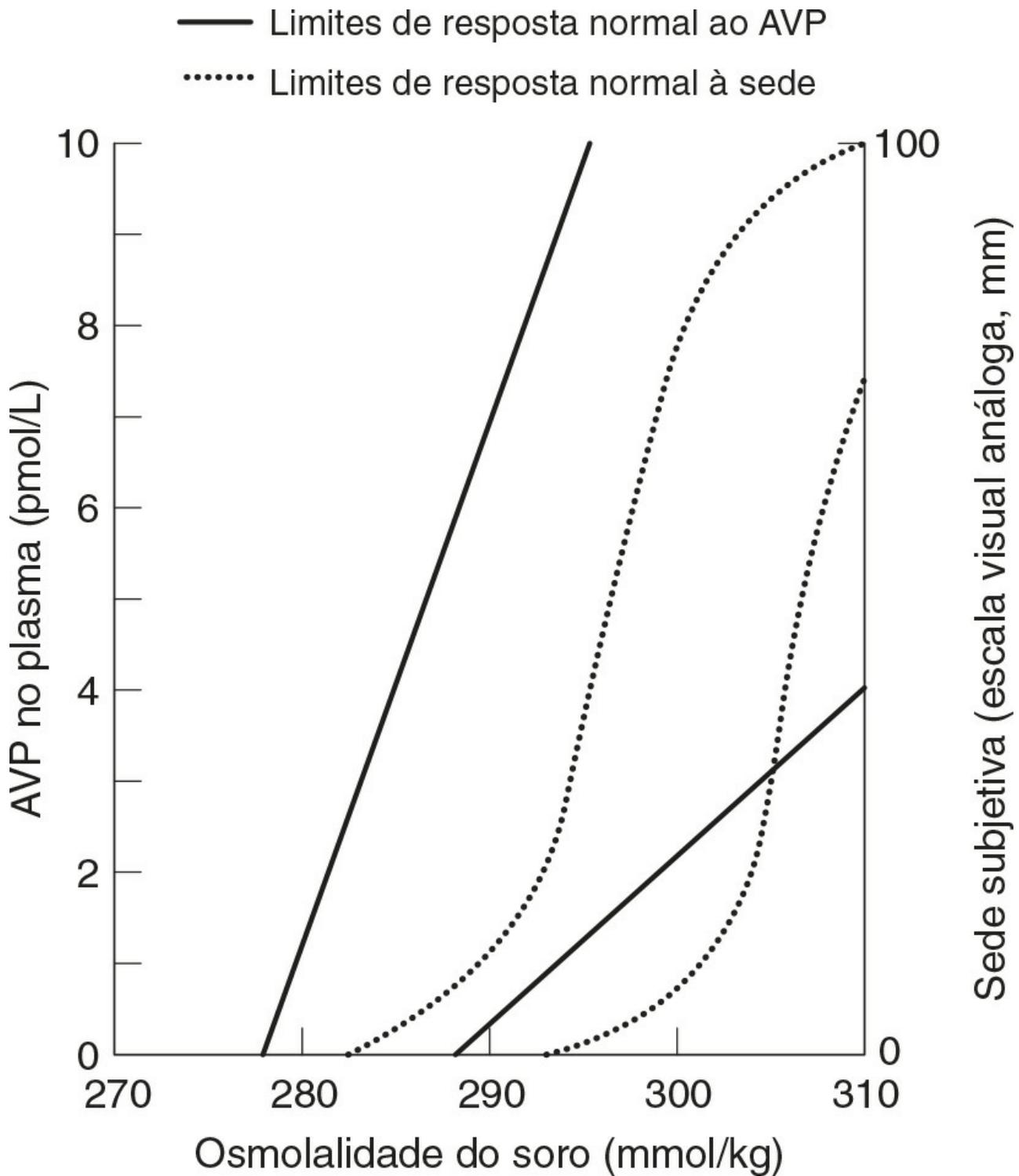


FIGURA 4.3 ■ Osmorregulação da arginina vasopressina (AVP) e da sede.

Portanto, em situações de depleção de água, a osmolalidade da ECF aumenta, as células osmorreceptoras se contraem e a secreção de AVP no plasma cresce. A hidratação reverte estes movimentos e suprime o AVP. Este sistema constitui o controle osmorregulatório da liberação de AVP.

Controle não osmótico da arginina vasopressina. Além da osmorregulação, existem certos controles não osmóticos da secreção de AVP, incluindo a hipovolemia de ECF, hipotensão, náusea e resposta orofaríngea. A resposta da AVP à hipovolemia e hipotensão é relativamente imperceptível quando as mudanças são proporcionalmente poucas (reduções de 5-10%), mas aumenta exponencialmente quando outras reduções ocorrem. Assim, uma redução no volume de ECF ou pressão sanguínea de 20% ou mais resulta em uma concentração de AVP no plasma muito mais excedida do que aquela observada durante a osmorregulação normal. A influência de barorreceptores ou de *inputs* aferentes de receptores de volume parece modular a resposta osmótica, mas não a abole: a modulação ocorre com a diminuição do valor mínimo de liberação de AVP e com o aumento do ganho nos sistemas.

A náusea é o mais poderoso estímulo único à secreção de AVP. Ela supera o controle osmorregulatório, e as concentrações de AVP no plasma podem aumentar 100 vezes ou mais. Uma breve supressão orofaríngea do AVP pode ocorrer depois da ingestão oral de fluido e antes de qualquer redução na osmolalidade do soro de modo que qualquer estudo/avaliação da osmorregulação do AVP precisa evitar quaisquer estímulos deste tipo.

Reatividade renal à arginina vasopressina. A superfície apical (luminal) das células especializadas que revestem os dutos coletores é essencialmente impermeável à água, exceto quando o AVP ocupa seus receptores específicos na superfície basolateral (contraluminal) – o receptor V_2 (AVPR2). A estimulação de AVPR2 resulta nos canais AQP 2, localizados nas vesículas abaixo da membrana apical, fundindo com aquela membrana e rapidamente liberando os canais de água à superfície da célula. Uma representação esquemática deste modelo é demonstrada na [Figura 4.4](#). Nestas condições, a água é absorvida nas células dos dutos coletores como resultado da hiperosmolalidade medular e, então, é absorvida na corrente sanguínea: forma-se a urina concentrada. Durante estados de hiper-hidratação, quando a secreção de AVP é suprimida, as superfícies luminiais das células dos dutos coletores permanecem impermeáveis à água. O fluido luminal, agora hipotônico nos segmentos diluidores dos néfrons não é exposto à hipertonidade medular e, assim, a água não é absorvida pela corrente sanguínea. A resposta renal ao AVP depende, portanto, de um mecanismo receptor-efetor intacto nas células dos dutos coletores, o que resulta em uma alteração na permeabilidade da membrana luminal e na presença de um gradiente osmótico renal medular. A osmolalidade da urina humana varia entre aproximadamente 50 e 1400 mmol/kg.

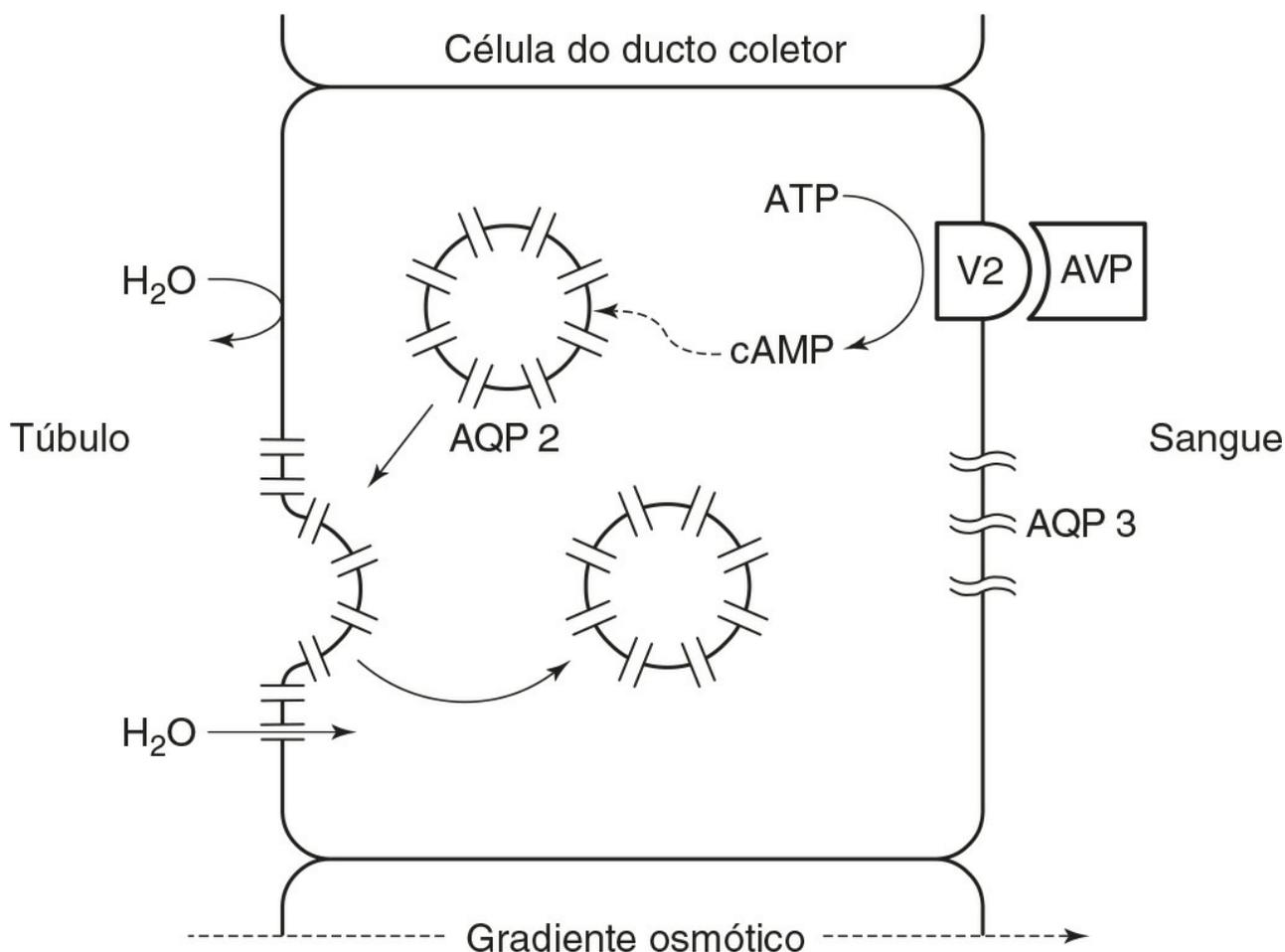


FIGURA 4.4 ■ Ação renal de arginina vasopressina (AVP). A interação do AVP com seu receptor V_2 localizado na membrana basolateral resulta na geração de cAMP, que, subsequentemente, causa a fusão de vesículas carregadas de AQP 2 com a – em outros casos impermeável – membrana apical. Sob a influência do gradiente medular osmótico, a água é atraída através da célula e liberada no sangue via 3 canais de água AQP sem AVP.

Controle da ingestão de água

Osmorregulação. O estímulo fisiológico para o consumo da água é a sede. Entretanto, o ato de beber nas sociedades humanas em regiões temperadas é uma atividade predominantemente social ou habitual que não depende da sede. O controle do equilíbrio da água sob condições não patológicas é, portanto, na maioria dos indivíduos e na maior parte do tempo, alcançada pelo controle da excreção.

A osmorregulação da excreção de água pelos rins só pode modular e restringir um déficit estabelecido, mas para reverter este déficit, um mecanismo de entrada – a sede – é necessário. A osmorregulação da sede é similar em princípio àquela do

AVP e é governada primariamente pela alteração no tamanho da célula osmorreceptora. As células osmorreceptoras que controlam a sede são consideradas como sendo estreitamente ligadas, ainda que diferentes, ao controle da secreção de AVP. Um método comum de estudo em humanos é a medição da sede subjetiva durante uma contínua estimulação osmótica com infusão salina hipertônica. Uma variedade típica de respostas normais está demonstrada na [Figura 4.3](#). Existem controvérsias a respeito da relação exata entre o surgimento de uma efetiva conservação renal de água e o surgimento efetivo da sede – ou seja, a sensação de sede suficiente para causar uma vontade ativa e o consumo de água. Entretanto, fisiologicamente, o surgimento da secreção de AVP (e, portanto, da conservação de água) difere do surgimento da sede e, normalmente, o precede. A magnitude desta diferença na saída de água e nos controles efetores de consumo determinarão se um indivíduo controla o equilíbrio fisiológico pela sede e consumo da água ou pela conservação renal de água.

Controle não osmótico da sede. A sede não osmótica ocorre quando o fluido extracelular é perdido sem uma desidratação celular correspondente, a pressão osmótica do fluido extracelular permanece sem modificações. A este respeito, o controle em geral da sede se dá em paralelo ao controle do AVP, com o estímulo tanto osmótico quanto hipovolêmico. Existe uma boa evidência de experimentos animais sobre o controle não osmótico da sede via mediadores neurais e hormonais. A angiotensina II é o estimulante da sede mais potente nos seres humanos e age diretamente no cérebro. Mesmo quando os efeitos da angiotensina II são bloqueados, uma hipovolemia significativa irá estimular a sede.

A sede após uma hemorragia é comumente observada, mas, como as respostas de AVP à hipovolemia extracelular, geralmente um nível considerável de hemorragia (15-20% do volume total de sangue) é necessário antes que a sensação torne-se forte. Assim, para o equilíbrio diário de água, o controle fisiológico primário da sede é osmótico.

Fluido extracelular, fluido intracelular e potássio

No estado de saúde, as concentrações de potássio no plasma variam entre 3,1 e 4,6 mmol/L, enquanto os valores no soro são aproximadamente 0,3-0,4 mmol/L maiores, devido à liberação de potássio durante a formação de coágulo (concentração média no soro de 4,0 mmol/L). A concentração intracelular do potássio é de ~160 mmol/kg e 98% do total de potássio no corpo está presente no fluido intracelular. Existem dois aspectos no controle fisiológico de potássio, nomeadamente, o conteúdo total no corpo e sua distribuição entre espaços intracelulares e extracelulares.

Distribuição de potássio no fluido extracelular e intracelular

O índice de potássio nas células é determinado pelo equilíbrio da atividade entre a captação de potássio devido à Na^+, K^+ -ATPase ligada à membrana e a perda passiva ou derramamento de potássio da célula. Muitos fatores podem influenciar a distribuição de potássio, p. ex., o estado acidobásico, os hormônios (insulina, catecolaminas), a osmolalidade e o índice celular de potássio. A influência do estado acidobásico é amplamente reconhecida como um importante colaborador na distribuição de potássio, com uma associação entre a hipocaliemia e a alcalose e entre a hipercaliemia e a acidose, particularmente quando a acidose é induzida por ácidos minerais em vez de orgânicos.

A insulina promove uma ativa captura de potássio pelas células, provavelmente através da estimulação direta de Na^+, K^+ -ATPase. Esta atividade se dá de maneira independente do efeito da captura de insulina ou glucose. A importância do efeito da insulina no controle de potássio no plasma sob condições fisiológicas não é compreendida, mas a sua ação tem um papel terapêutico importante no tratamento da hipercaliemia.

As catecolaminas possuem um efeito sobre a distribuição de potássio, já que as ações β -adrenérgicas essencialmente promovem a captura celular e as ações α -adrenérgicas aumentam a concentração de potássio no plasma. De novo, o significado destes efeitos sob condições fisiológicas não é conhecido. O efeito final das catecolaminas na captura final de potássio provavelmente explica a hipocaliemia transitória frequentemente observada em pacientes agudamente enfermos.

Um aumento agudo na tonicidade extracelular, como o que ocorre após infusões hiperosmóticas de soro ou manitol, resulta em um aumento da concentração de potássio no plasma. Trata-se de um resultado do vazamento de potássio das células, mas pode estar ligado à desidratação celular, à função alterada da membrana da célula ou ao metabolismo alterado da célula. Um aumento na tonicidade extracelular também é observado em paciente com hiperglicemia na ausência de insulina e tem uma importante relevância terapêutica na reposição de potássio durante o tratamento de hiperglicemia. Os efeitos da tonicidade sob condições fisiológicas provavelmente não têm significância.

A depleção do potássio resulta em uma maior perda de potássio do ECF do que do ICF, e o excesso de potássio resulta em um maior aumento proporcional da concentração de potássio no ECF do que ICF. As influências do controle sobre estas modificações não estão definidas, mas o resultado é uma alteração significativa no potencial da membrana: que é aumentado com a depleção de potássio e diminuído com o excesso. Os efeitos na função neuromuscular de ambas as condições constituem as mais importantes complicações clínicas de distúrbios no metabolismo do potássio.

Controle renal da excreção de potássio

Controle tubular intrínseco. O entendimento tradicional do processamento de potássio nos rins é de que o potássio é livremente filtrado pelos glomérulos, mas que até 95% é reabsorvido antes que o fluido tubular chegue aos túbulos contorcidos distais. O controle predominante da excreção de potássio está situado no controle da reabsorção tubular distal e na secreção.

O potássio no plasma por si só tem um efeito expressivo na secreção de potássio nos túbulos distais, tendendo a corrigir qualquer desequilíbrio. Mudanças agudas na liberação de sódio nos túbulos distais podem também influenciar na excreção de potássio – a liberação restringida de sódio desequilibra a excreção de potássio, mas uma tendência à natriurese é acompanhada pela caliurese. Entretanto, os efeitos crônicos na excreção de potássio como resultado de mudanças no consumo de sódio não são observados por conta da influência do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

Aldosterona. O potássio influencia diretamente a excreção de aldosterona do córtex adrenal. Uma concentração alta de potássio no plasma estimula a secreção de aldosterona e uma baixa concentração suprime esta secreção. Além dos efeitos na reabsorção do sódio pelas células principais, a aldosterona estimula a secreção de íon hidrogênio pelas células α -intercaladas dos túbulos distais e dos dutos coletores. A acidose é associada à secreção reduzida de potássio, enquanto a alcalose, com a secreção aumentada. O efeito final da aldosterona é estimular a troca de potássio e íons hidrogênio por íons sódio. Portanto, as relativas proporções de potássio e íons hidrogênio nas células dos túbulos distais, junto com a habilidade de secretar íons hidrogênio, irão determinar o efeito da acidose ou alcalose sistêmica na excreção de potássio. Agindo sozinha, a acidose promove a retenção de potássio e a alcalose promove uma caliurese.

A concentração de potássio na urina pode variar de cerca de 5 mmol/L a 150 mmol/L. A adaptação da excreção urinária a uma variação no consumo tende a ser lenta e leva alguns dias até alcançar um novo equilíbrio. A esse respeito, o controle urinário do potássio é menos sensível que o controle de sódio.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO SÓDIO

Como o sódio é predominantemente um cátion extracelular, o controle do equilíbrio de sódio irá controlar o volume do ECF. A tonicidade dos fluidos corporais está sob controle osmorregulatório, de modo que o déficit de sódio e o excesso de sódio se apresentam clinicamente com as primeiras mudanças no volume de ECF em vez de mudanças na concentração de sódio no ECF. Estados hiponatrêmicos ou hipernatrêmicos serão discutidos na seção sobre metabolismo da água.

Deficiência de sódio

Apresentação clínica

O sódio é sempre perdido no corpo em associação à água. Já que a concentração de sódio em todos os fluidos corporais é igual ou menor do que no plasma (exceto em ocasiões de alto consumo de sódio, quando a concentração de sódio na urina pode exceder a concentração no plasma), a perda de qualquer fluido corporal exceto o plasma geralmente irá gerar uma perda do excesso de água com relação ao sódio. Qualquer perda de sódio, entretanto, irá resultar na redução do volume de ECF, incluindo uma redução no volume do plasma circulante. A apresentação clínica dependerá da severidade da diminuição. Quando as mudanças são amenas, os pacientes são, em geral, clinicamente descritos como se estivessem desidratados, o que deveria estar restrito a uma deficiência de água pura, embora a utilização geral não seja. Exceto em raras circunstâncias, pacientes verdadeiramente desidratados (pouca água) ficam com muita sede; pacientes em qualquer condição, menos elevação severa de sal ou deficiência de água, não sentem tanta sede.

O volume intravascular reduzido, quando ameno, resultará em uma hipotensão postural e em um aumento compensatório da frequência cardíaca; a pressão central venosa se reduz e isto pode ser avaliado clinicamente através da observação do revestimento da jugular ou diretamente mensurado depois da inserção da cânula na veia central. Quando a redução de volume é mais severa, uma hipotensão ou até um choque irá resultar em oligúria; a pressão central venosa é reduzida posteriormente. A redução do volume de fluido intersticial resulta em um turgor de pele reduzido, ao passo que reduções dos fluidos transcelulares resultam em boca seca e reduzida pressão intraocular.

Causas da deficiência de sódio

As causas da deficiência de sódio podem ser amplamente classificadas em extrarrenais, primariamente renais (como resultado de uma doença renal) e secundariamente renais (como resultado de um distúrbio hormonal no controle renal de retenção de sódio ou de uma utilização inapropriada ou abuso de diuréticos). Além disto, e mais difícil de classificar, está a deficiência de sódio que pode ocorrer quando segmentos jejunais isolados são incorporados nas operações de desvio urinário (canal jejunal,

desvio continente jejunal, p. 52). Estes procedimentos são realizados muito raramente hoje em dia, já que fontes alternativas de doadores de intestino são preferíveis. Quando o jejum é usado nestes procedimentos, há um risco de perda pós-renal de sódio.

Perda extrarrenal de sódio. Fluidos extrarrenais têm concentrações de sódio que podem-se aproximar à concentração no plasma (Tabela 4.3). As maiores causas de deficiência de sódio extrarrenal estão resumidas no Quadro 4.1. As apresentações clínicas mais comuns resultam da doença gastrointestinal. O histórico clínico pode consideravelmente interagir com o grau do déficit, especialmente em doenças crônicas ou doenças relacionadas ao sequestro de fluidos.

TABELA 4.3 Exemplos da composição de fluidos extrarrenais

	Sódio (mmol/L)	Potássio (mmol/L)	Cloreto (mmol/L)	Bicarbonato (mmol/L)
Suco gástrico (com secreção da parietal)	20-70	5-15	80-160	0
Suco pancreático	140	6-9	110-130	25-45
Bile	130-165	3-12	90-120	30
Fluido do íleo	105-144	6-29	42-60	50-70
Água fecal	32-40	75-90	12-18	30-40
Suor	5-80	5-15	5-70	-

QUADRO 4.1

Causas da perda de sódio extrarrenal

Gastrointestinal

- Gástrica, p. ex., vômito, aspiração, fistula ou perda de sangue
- Intestino médio, p. ex., ileostomia, fistulas pancreáticas e biliares
- Intestino grosso, p. ex. diarreia, sangramento, excesso de produção de muco

Pele

- Suor, p. ex., índice de sódio térmico ou aumentado (fibrose cística)
- Queimações
- Exsudato

Sequestro

- Gastrointestinal, p. ex., íleo, pequena obstrução do intestino
- Outros espaços transcelulares, como peritonite, derrame pleural

Perda primária renal de sódio. As maiores causas de perda primária renal de sódio estão resumidas no Quadro 4.2. A fase de recuperação da insuficiência renal aguda é frequentemente associada à poliúria, caliurese e natriurese. Em geral, esta etapa é curta, durando apenas alguns dias, mas pode, ocasionalmente, prolongar-se. A natriurese pode ocorrer após um bem-sucedido transplante de rins e dever-se em parte a uma disfunção tubular transitória. A fase de recuperação geralmente dura apenas alguns dias, mas pacientes ocasionais já apresentaram natriureses prolongadas.

QUADRO 4.2

Causas de perda renal primária de sódio

Aguda

- Fase diurética de insuficiência renal aguda
- Pós-transplante renal
- Após relaxamento de obstrução do trato urinário
- Nefrite intersticial aguda

Crônica

- Insuficiência renal crônica com restrição de sal
- Nafropatia com perda de sal
 - Pielonefrite crônica
 - Doença cística medular
 - Nefropatias tóxicas, p. ex., abuso crônico de analgésicos, cisplatina

O relaxamento de uma obstrução do trato urinário, comumente observado em pacientes com próstata dilatada, é geralmente seguido de um pequeno período de diurese ou natriurese. O mecanismo exato deste não é totalmente compreendido, mas, provavelmente, está relacionado à diurese osmótica induzida pela ureia, junto com a eliminação do excesso de sódio retido durante a fase da obstrução. A natriurese nestes casos tem um papel corretivo e não é uma doença primariamente renal: é improvável que leve a uma depleção de sódio. Normalmente, esta fase de natriurese pós-obstrutiva e diurese dura entre um e

sete dias. Entretanto, uma natriurese mais prolongada ocorre, levando à deficiência de sódio. Este raro evento é secundário ao dano tubular que ocorre durante a obstrução. O desperdício de sódio tem sido descrito em associação à nefrite intersticial aguda induzida pela meticilina. A resolução completa da doença pode ser atrasada por alguns meses, nos quais perdas mínimas obrigatórias de sódio podem exceder 100 mmol/24h.

A insuficiência renal crônica está geralmente associada a uma reduzida capacidade de excretar sódio. Uma considerável adaptação é encetada para aumentar a capacidade natriurética dos néfrons que ainda funcionam, o que paradoxalmente desequilibra a função de conservar sódio. Em uma dieta de tipo ocidental, o consumo de sódio normalmente excede a perda mínima obrigatória urinária de sódio. Entretanto, se o consumo do sal é restringido ou as perdas não renais de sódio aumentam, a perda obrigatória pode induzir a uma deficiência de sódio. As perdas mínimas obrigatórias podem ser tão baixas quanto 40 mmol/24h e ainda menores se for dado tempo suficiente para a adaptação; mas, ocasionalmente, os pacientes apresentam uma perda mínima obrigatória maior que 150 mmol/24h (3 mmol/kg do peso corpóreo nas crianças). O termo *nefropatia por perda de sal* é apropriado para este grupo de pacientes.

A nefropatia por perda de sal é mais um estado clínico do que uma doença específica. É normalmente associada à insuficiência renal crônica devido à doença tubulointersticial ou à glomerulonefrite com anormalidades intersticiais significativas. Um exemplo comum de nefropatia tóxica que induz a um estado de perda de sal é o abuso de analgésicos, em que tipicamente consta uma habilidade concentradora reduzida e uma acidose tubular renal.

Perda secundária renal de sódio. A interrupção dos controles intrínsecos ao movimento renal do sódio pode dar origem a uma perda secundária renal de sódio. Os pacientes apresentam uma variedade de sintomas, alguns especificamente relacionados com o volume contraído de ECF, como uma hipotensão postural e apetite de sódio aumentado. As causas desta perda secundária renal de sódio, como apresentadas no [Quadro 4.3](#), são essencialmente induzidas por hormônios ou diuréticos. Na doença de Addison, a síntese e a secreção de aldosterona são reduzidas por conta da destruição da glândula adrenal, o que leva a um desperdício de sódio distal renal tubular. A hiperplasia adrenal congênita (CAH) em associação ao desperdício de sódio é resultado de uma síntese mineralocorticoide desequilibrada, que ocorre mais comumente como uma consequência de deficiência de 21-hidroxilase, mas, também, de maneira menos comum, da deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase. Em ambos os casos, o grau do desperdício de sódio varia: está presente em cerca de dois terços dos pacientes com deficiência de 21-hidroxilase ([Cap. 18](#)). Formas muito raras também existem, incluindo a deficiência de colesterol desmolase (hiperplasia adrenal lipóide) e deficiência de metil-oxidase corticosterona – uma deficiência na função mista da oxidase quando catalisa as últimas etapas da síntese de aldosterona. A deficiência de metil-oxidase corticosterona não é estritamente um tipo de CAH, já que a síntese do cortisol não é afetada e, conseqüentemente, os adrenais não são hiperplásicos. Em todos estes casos, a hipovolemia relacionada estimula a produção de renina, o que pode estar associado à hipercalemia. O tratamento é primariamente a reposição de glicocorticoide e mineralocorticoide.

QUADRO 4.3

Causas da perda renal secundária de sódio

- Hiperaldosteronismo hiporrinêmico
 - Doença de Addison
 - Hiperplasia adrenal congênita
 - Deficiência de metil-oxidase corticosterona tipos I e II
- Hipoaldosteronismo hiporreninêmico
- Pseudo-hipoaldosteronismo (tipo 1)
- Diuréticos
- Síndrome de Bartter
- Síndrome de Gitelman

Pode-se prever que uma produção de renina deficiente também levaria a uma perda renal de sódio por conta de uma deficiência secundária de aldosterona. A condição hipoaldosteronismo hiporrinêmico é invariavelmente associada à insuficiência renal, mas a característica principal é a hipercalemia em vez da hipovolemia. Como no caso da maioria dos pacientes com insuficiência renal, uma perda renal inapropriada de sódio irá induzir a hipovolemia, se o paciente for condicionado a um baixo consumo de sódio, mas não está claro se é mais severa no hipoaldosteronismo hiporrinêmico. Embora esta condição seja causa da perda renal secundária de sódio, sua maior importância está no diagnóstico diferencial de hipercalemia e será discutida com mais detalhes depois neste capítulo (veja Síndromes de hipoaldosteronismo, p. 60).

O pseudo-hipoaldosteronismo (tipo 1) é uma doença congênita rara que existe de duas formas e é causada por uma terminação falha de um órgão como resposta à aldosterona nas principais células revestindo os dutos renais coletores. É causada tanto por uma perda de mutações funcionais no gene receptor mineralocorticoide (MR) (forma autossômica dominante) ou uma mutação resultante da perda de função no canal de Na⁺ epitelial (ENaC – forma autossômica recessiva). Crianças apresentam desidratação, hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica, falhas no crescimento e perda de peso. O

desperdício renal de sódio não responde a mineralocorticoides. O pseudo-hipoaldosteronismo também será discutido com mais detalhes mais adiante neste capítulo (veja Síndromes de hipoaldosteronismo, p. 60).

O abuso de diuréticos, especialmente quando oculto, pode apresentar dificuldades no diagnóstico. Os diuréticos mais potentes como a furosemida ou bumetanida podem induzir uma perda renal de sódio significativa e o diagnóstico diferencial inclui a síndrome de Bartter. O abuso crônico de diuréticos tiazídicos pode produzir um quadro clínico similar ao de uma síndrome de Gitelman. Em todos os casos, entretanto, a maior e mais persistente descoberta é uma hipocaliemia (p. 56).

Investigação laboratorial de deficiência de sódio

Nenhuma descoberta de laboratório única é diagnóstico de deficiência de sódio, o que, portanto, é primariamente, um diagnóstico clínico. Pode haver uremia, particularmente de um padrão pré-renal (com a concentração desproporcionalmente elevada com relação à creatinina. A concentração de sódio no soro pode ser normal, menor (em geral, em associação à uremia) ou mesmo maior quando o déficit de sódio é proporcionalmente menor do que o déficit de água. As concentrações de sódio e ureia no soro não podem indicar precisamente o grau da depleção do sódio ou redução no volume de ECF.

A medição de hematócritos pode ajudar a estabelecer o grau de redução no volume de ECF, especialmente se o hematócrito normal do indivíduo é conhecido (Apêndice 4.1a). De maneira similar, as medições de proteína no soro podem sugerir uma contração no volume de ECF. Em estado estável, a hiponatremia em associação a uma evidência clínica de déficit de sódio também pode ser usada para estimar o tamanho do déficit de sódio (Apêndice 4.1b). Ambos os métodos fornecem apenas uma orientação preliminar sobre a reposição subsequente.

Os eletrólitos da urina irão ajudar a definir se a perda foi renal ou extrarrenal. Se aconteceu uma perda gastrointestinal de sódio ou outra perda extrarrenal, a retenção renal do sódio deve ser maximizada. Concentrações aleatórias de sódio na urina irão demonstrar uma conservação de sódio com uma concentração de <10 mmol/L. O sistema renal maduro e em pleno funcionamento pode reduzir a concentração de sódio na urina até <1 mmol/L, mas esta capacidade é menor nos muito jovens e idosos. Uma produção de 24 horas de sódio urinário demonstrará uma retenção de sódio significativa, com uma excreção de sódio urinário por 24 horas pequena de até 1 mmol e invariavelmente <15 mmol, mesmo nos idosos. As medições de osmolalidade do soro não têm valor no diagnóstico diferencial da depleção de sódio, já que não aporta nada à informação obtida nas medições de eletrólitos do soro, ureia e creatinina. A osmolalidade da urina geralmente irá demonstrar um aumento generalizado em direção ao máximo, refletindo o estado oligúrico, especialmente quando a depleção do sódio for suficiente para causar um aumento não osmótico da arginina vasopressina (AVP). Somente quando uma perda renal de sódio estiver presente sem a evidência de desequilíbrio renal é que se deve considerar uma depleção de sódio secundária hormonal ou relacionada a diuréticos. Para a maioria dos distúrbios relacionados à hipoaldosterona, haverá uma hipercaliemia associada (para estudos específicos sobre hipoaldosteronismo, [Cap. 18](#)). O abuso de diuréticos pode causar um quebra-cabeças intrigante já que, ao lado das síndromes de Bartter e de Gitelman, fornece um maior diagnóstico diferencial de perda renal de sódio em associação à hipocaliemia.

Acompanhamento da deficiência de sódio

Os passos essenciais para lidar com uma deficiência de sódio e depleção no volume de ECF são: tratar as causas da perda de água e sódio e repor adequadamente o fluido já perdido. A quantidade da reposição de fluido deve estar equilibrada com as perdas mensuradas ou estimadas, tanto intra quanto extracorpóreas. A medição do peso corpóreo é um aporte adicional útil para monitorar, pois um aumento no peso pode indicar um acúmulo de fluido intersticial ou transcelular. Tabelas precisas de equilíbrio de fluido ([Tabela 4.4](#)) devem indicar um equilíbrio positivo ou negativo, mas mesmo as tabelas preparadas com a maior assiduidade (muitas não são) fornecem apenas uma estimativa aproximada do equilíbrio, especialmente quando incidem problemas que podem confundir como a pirexia (aumentando perdas insensíveis) e estados hipermetabólicos (aumentando a água metabólica). Os sinais vitais, como pulso, pressão sanguínea e pressão venosa central (se medida), dão informações úteis no aperfeiçoamento da prática.

TABELA 4.4 Tabela de componentes ideais do equilíbrio de fluidos

Entrada	Saída	Extravasamento
Fluido oral	Saída de urina	Peso corpóreo
Fluido intravenoso	Perdas gastrointestinais	
Água gerada no metabolismo (~500 mL/24 h)	Drenos cirúrgicos, etc.	
	Perdas insensíveis (~900 mL/24 h)	

O tipo de reposição dependerá da causa e da severidade. Formas moderadas de déficit de sódio como aquelas causadas por excessos no tratamento com diuréticos ou nefropatia crônica com perda de sal podem ser adequadamente tratadas com suplementos orais de sódio e água. Para formas mais severas de déficit de sal, uma infusão intravenosa é necessária; os tipos de fluidos disponíveis estão demonstrados na [Tabela 4.5](#). Todos são iso-osmóticos ou hipo-osmóticos com relação ao plasma. Os fluidos hiperosmóticos, como aqueles com 1,8 ou 5% de cloreto de sódio ou com 2,74 ou 8,4% de bicarbonato de sódio não são apropriados para os tratamentos de depleção de sódio com evidência clínica de volume de ECF reduzido, mesmo na presença de hiponatremia, já que a infusão destes fluidos aumentarão o volume de ECF em parte pelo deslocamento de fluido do volume de ICF.

TABELA 4.5 Fluidos iso-osmóticos e hipo-osmóticos para o tratamento de deficiência de sódio e água

	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Glicose (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	Osmolalidade (mmol/L)
0,9% salina	154	-	154	-	-	-	290
0,45% salina	77	-	77	-	-	-	145
0,18% salina	31	-	31	-	-	-	58
Dextrose salina (2,5/0,45%)	77	-	77	-	140	-	290
4/0,18	31	-	31	-	222	-	290
Solução de Ringer	147	4,2	156	-	-	2,2	290
Solução de Hartmann	131	5,4	112	29	-	1,8	290
Lactato de sódio	167	-	-	(=167)	-	-	290

Fluidos hipo-osmóticos podem ser usados quando o déficit de sódio está associado a um maior grau de déficit de água, ou seja, ao déficit de sódio em associação à hipernatremia.

Excesso de sódio

Apresentação clínica

O excesso de sódio é quase invariavelmente associado ao excesso de água (e é normalmente um excesso de sódio iso-osmótico). A apresentação clínica dependerá da severidade da expansão do volume de ECF e sua relativa distribuição nos compartimentos de volume de ECF. Em prática, a apresentação clínica se dá com edema (periférico ou pulmonar) ou efusões (pleurais, ascites) ou com hipertensão.

O edema periférico, devido à retenção de sódio, é caracteristicamente “esburacado” quando uma pressão digital é aplicada na parte afetada (linfoedema, devido à obstrução linfática, é caracteristicamente não esburacada, enquanto no mixedema o inchaço é substancial por natureza). A medição ou observação clínica da pressão venosa central pode sugerir um aumento associado no volume intravascular, da mesma maneira que a demonstração de congestão hepática ou presença de crepitações pulmonares.

A hipertensão é uma descoberta clínica comum, mas a mesma especificamente devido ao excesso crônico de sódio iso-osmótico é rara. As causas desta forma de hipertensão serão discutidas posteriormente, mas todas estão associadas a um aumento no efeito mineralocorticoide nas etapas iniciais, promovendo uma conservação de sódio renal e uma perda renal de potássio. A associação de fraqueza muscular (causada pela hipocaliemia) e hipertensão é uma indicação clínica importante dessa causa de retenção de sódio.

Causas do excesso de sódio

Excesso de sódio com edema. As causas do excesso de sódio em associação à formação de um edema estão demonstradas no [Quadro 4.4](#). A insuficiência cardíaca congestiva (CCF) é um exemplo clínico comum de excesso de sódio, se apresentando com um edema dependente, fígado congestionado, pressão venosa jugular aumentada e crepitações pulmonares devido ao edema. A hipótese da “insuficiência atrasada” sugere que a crescente pressão transcavilar causa o edema e, assim, reduz o volume intravascular. O volume intravascular reduzido, por sua vez, irá estimular a retenção de sódio. Embora prontamente compreensível esta teoria é inadequada porque os pacientes geralmente apresentam volumes intravasculares aumentados. A hipótese de “insuficiência posterior” sugere uma inadequada perfusão dos rins por conta do reduzido débito cardíaco, o que, por sua vez, promove a retenção de sódio. Entretanto, uma alta insuficiência do débito cardíaco demonstra que a retenção de sódio pode ser independente do débito cardíaco. A “hipótese do efetivo volume circulante” reduzida não apresenta uma definição precisa, mas sugere que apenas uma proporção do volume está “efetiva” isto é, o volume circulante parece reduzir quando o mecanismo da renina-angiotensina-aldosterona é ativado, assim como a liberação de AVP. O surgimento da CCF

causa a liberação de ANP e, particularmente, de BNP, levando a concentrações no plasma marcadamente elevadas. No entanto, o efeito natriurético dos hormônios é atenuado severamente e uma natriurese corretiva não ocorre sem intervenção terapêutica com diuréticos ou com a administração exógena de peptídeos natriuréticos em doses farmacológicas.

QUADRO 4.4

Causas do excesso de sódio

Excesso de sódio com edema

- Insuficiência cardíaca congestiva
- Síndrome nefrótica
- Doença do fígado
- Gravidez
- Ciclo menstrual
- Edema idiopático

Excesso de sódio sem edema

- Carga aguda de sódio (i.v. excessivo ou soro oral)
- Retenção renal de sódio:
 - Hiperaldosteronismo primário: adenoma, hiperplasia idiopática, carcinoma, glicocorticoide supressível
 - Hiperaldosteronismo secundário com hipertensão: tumor secreto de renina, hipertensão renovascular, hipertensão acelerada
 - Excesso de glicocorticoides (função mineralocorticoide): doença de Cushing, secreção do hormônio ectópico adrenocorticotrópico (ACTH), glicocorticoide exógeno
 - Mineralocorticoides exógenos: mineralocorticoides prescritos, ácido glicirretínico (alcaçuz), ácido glicirrinético (carbenoxolona)
 - Hiperplasia adrenal congênita: deficiência de 11 β -hidroxilase, deficiência de 17 α -hidroxilase
 - Pseudo-hiperaldosteronismo: Síndrome de Liddle, excesso aparente de mineralocorticoide (deficiência de cortisol 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase)

A síndrome nefrótica é caracterizada por uma severa proteinúria glomerular, hipoalbuminemia, e edema. A hipótese clássica explicou o edema e a retenção de sódio secundária com base na pressão oncótica reduzida devido à hipoalbuminemia. Entretanto, a rara doença congênita da analbuminemia não está associada a edema significativo e os pacientes nefróticos que recebem uma infusão de albumina não respondem consistentemente com natriurese ou redução de edema. A remissão repentina de glomerulonefrite de mínima modificação pode resultar em uma resolução clínica anterior a um aumento da albumina no plasma. A presumida redução no volume circulante em caso de síndrome nefrótica é menos comumente encontrada quando procurada do que um volume circulante normal ou aumentado. Estas observações inferem um mecanismo intrarrenal de retenção de sódio na síndrome nefrótica. A retenção de sódio não parece ser primariamente causada pelo eixo renina-angiotensina-aldosterona; além disto, as concentrações de ANP estão moderadamente aumentadas, e não diminuídas, e o efeito natriurético do hormônio é mantido.

A doença crônica do fígado frequentemente resulta em um estado de retenção de sódio que leva a edemas e ascites. Novamente, a fisiologia da retenção de sódio é multifatorial e resultante de baixas na filtração glomerular, na reabsorção tubular proximal fortalecida e no aumento da produção de renina-angiotensina-aldosterona, presumivelmente por conta de uma baixa no volume intravascular “efetivo”. Como no caso do CCF, a concentração de ANP no plasma aumenta de maneira significativa, mas, novamente, a resposta natriurética é atenuada. A concentração de AVP pode também estar significativamente aumentada.

Gravidez. A gravidez requer uma retenção de entre 700 e 1.000 mmol de sódio para expandir o volume de plasma maternal e o espaço intersticial, além de prover o feto com sódio. A retenção de sódio ocorre progressivamente durante a gravidez, mesmo que a taxa de filtração glomerular aumente muito, de modo que a reabsorção de sódio filtrado deve crescer substancialmente acima do nível de não gravidez. O eixo renina-angiotensina-aldosterona é estimulado durante a gravidez, uma descoberta que dá sustento à teoria da retenção renal de sódio como resposta ao reduzido volume vascular “efetivo” (devido à redistribuição do volume de ECF ao feto crescendo e a seu apoio circulatório maternal). Entretanto, muitos estudos mostraram crescentes concentrações de ANP no plasma durante a gravidez, uma descoberta que, de alguma forma, contradiz o presumido volume vascular “efetivo” reduzido. Assim, os rins podem reter sódio como resposta a alguns outros estímulos (como o efeito de estrogênios) e o aumento de ANP pode representar uma resposta ao crescimento da pressão atrial resultante da expansão do volume vascular. Entretanto, estas duas teorias aparentemente conflitantes não são mutuamente excludentes e parece provável que o crescimento resultante tanto na atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona quanto da secreção de ANP forme a base para um controle mais apurado do equilíbrio do sódio. Enormes diferenças no consumo diário de sódio (desde <10 mmol até >300 mmol) podem ser adequadamente adaptadas durante a gravidez.

O edema dependente das pernas é extremamente comum durante a gravidez, especialmente durante o terceiro trimestre. Ele é atribuível à pressão mecânica do útero no retorno venoso dos limbos inferiores. Entretanto, há uma tendência generalizada a um aumento do conteúdo de fluido intersticial por conta da pressão oncótica reduzida (como resultado da concentração

reduzida de proteína no plasma) e por conta do efeito dos estrogênios, que aumentam a hidratação da substância fundamental, o mucopolissacarídeo no tecido conector. Esta tendência geral ao aumento do conteúdo de fluido intersticial pode também produzir um edema mais generalizado.

A retenção excessiva de sódio ocorre na pré-eclâmpsia. O sódio total do corpo aumenta, mas o volume do plasma geralmente diminui, com mudanças do fluido ao interstício. O volume do plasma reduzido é resultado da intensa vasoconstrição, que também causa hipertensão. Na pré-eclâmpsia, a atividade da renina e a concentração de aldosterona no plasma no terceiro trimestre é menor do que aqueles encontrados em uma gravidez normal. Além disso, as concentrações de ANP são significativamente incrementadas acima daquelas encontradas em uma gravidez normal ou, de fato, naquelas encontradas em uma gravidez associada a hipertensão. O peptídeo natriurético atrial é liberado na circulação materna como resposta à vasoconstrição e ao volume acrescido no átrio cardíaco. Assim, na pré-eclâmpsia, em comparação com a gravidez normal, a renina, a aldosterona e o ANP agem para promover a natriurese, mas, por razões ainda não compreendidas, a natriurese é impedida.

Ciclo menstrual. Apesar de um estudo de mais de 50 anos, a questão de o ciclo menstrual normal estar associado à retenção de sódio permanece sem solução. Existe uma crença amplamente difundida de que a maioria das mulheres retém sódio antes da menstruação, o que leva à formação de um edema pré-menstrual em algumas. As concentrações de aldosterona e renina no plasma se elevam durante a fase luteínica do ciclo ovulatório, mas esta elevação vem em conjunto com um aumento da progesterona, que, acredita-se, antagoniza as ações renais da aldosterona. Estudos demonstram que as concentrações de ANP no plasma permanecem iguais durante as fases folicular e luteínica. Também se demonstrou que, em mulheres saudáveis, a resposta da ANP à expansão do volume não difere nas fases folicular e luteínica do ciclo menstrual, e que a supressão proporcional de renina e aldosterona também é idêntica nas duas fases do ciclo. Quando estas descobertas são observadas em conjunto com o peso corpóreo, a depuração da creatinina e excreção basal de sódio não se alteram durante as fases do ciclo, de modo que é aparente que existem poucas evidências de retenção renal de sódio. Esta é uma área que demanda mais pesquisas, particularmente porque o tratamento inapropriado dos sintomas percebidos pode levar a futuras complicações no equilíbrio do sódio (a seguir).

Edema idiopático. O edema idiopático, algumas vezes conhecido como edema cíclico, é uma condição que ocorre em mulheres em estágio de pós-puberdade. O edema no rosto, mãos e pernas pode-se desenvolver rapidamente e ganhos de peso de até 4 kg em 24 horas já foram reportados. A etiologia desta condição é desconhecida, mas sugere-se que os diuréticos podem ser usados para rápida perda de peso e que a cessação da automedicação pode levar à retomada da retenção de sódio. O diurético é subsequentemente retomado por motivos cosméticos para reduzir a formação do edema e o ganho do peso, iniciando, assim, um ciclo vicioso de depleção de sódio seguido de retenção de sódio com a presença de edemas. Entretanto, em alguns pacientes, a utilização anterior de diuréticos pode não ser demonstrada.

Muitos pacientes com edema idiopático apresentam retenção exagerada de sódio quando estão em posição ereta com uma marcada redução de fluxo sanguíneo renal e GFR. Os estrogênios parecem não ter um papel importante como na condição demonstrada em que o paciente havia passado por uma ooforectomia bilateral. O papel da renina-angiotensina-aldosterona não é compreendido inteiramente, já que uma proporção de pacientes apresenta um aumento nas concentrações de renina e aldosterona no plasma, particularmente quando estão em posição ereta, mas com a supressão em dietas de alto consumo de sal. Estudos limitados da ANP já foram realizados, mas nenhuma anormalidade foi demonstrada: os valores normais de base foram encontrados e estimulados pela expansão de volume.

Excesso de sódio sem edema. As causas de excesso de sódio sem edema estão descritas no [Quadro 4.4](#). Uma carga aguda de sódio é um evento raro, invariavelmente causado por uma administração de sódio inapropriada a indivíduos altamente dependentes, por exemplo, aqueles em unidade de terapia intensiva, especialmente os muito jovens, idosos e muito incapacitados. Uma hipernatremia aguda é um estímulo poderoso para a sede, de modo que, para manter as condições, o consumo de fluido deve ser prevenido por uma inabilidade, seja que motivo tiver, de expressar ou agir ante o desejo de beber. Exemplos de carga aguda de sódio incluem a administração oral de uma alta concentração de sódio em crianças (tanto acidentalmente ou em caso de abuso), o uso oral de soluções hipertônicas de cloreto de sódio, como eméticos, excessiva administração intravenosa de bicarbonato de sódio hipertônico e o consumo voluntário de excessivas quantidades de sal de mesa. No passado, a introdução acidental de sódio hipertônico na circulação durante um aborto terapêutico era causa de excesso agudo de sódio. A carga aguda de sódio associada à hipernatremia é uma condição que ameaça a vida e deve ser tratada prontamente com administração de água.

O excesso de mineralocorticoides tem uma variedade de causas ([Quadro 4.4](#)). Embora esta seja uma condição para o excesso de retenção de sódio, a apresentação clínica usual é hipertensão ou hipocaliemia. A severidade da hipocaliemia depende, por sua vez, do consumo de sódio. Todos estes casos são discutidos neste livro, seja como parte da patologia das glândulas adrenais ([Cap. 18](#)) ou com relação à hipocaliemia (p. 56). A fascinação em torno destas condições com respeito ao

sódio é porque a retenção de sódio não progride normalmente com o aumento no volume de todos os espaços de ECF suficientemente para causar edema.

Conforme o volume de ECF expande, a carga filtrada de sódio aumenta e a fração reabsorvida pelos túbulos renais diminui. Este mecanismo constitui um “escape” para o sódio (não para o potássio) de efeitos mineralocorticoides. O mecanismo subjacente de escape foi objeto de investigação desde que foi descrito pela primeira vez há mais de 50 anos. O mecanismo parece ser multifatorial com uma resposta hemodinâmica ao volume intravascular aumentado, que resulta na reabsorção proximal reduzida do sódio. Há boa evidência que aponta aos peptídeos natriuréticos como sendo parte do mecanismo de escape – as concentrações de ANP são elevadas no hiperaldosteronismo primário e retornam ao normal quando os efeitos do hiperaldosteronismo são revertidos ou antagonizados. Também existe evidência sobre a diminuição de cotransportadores $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ sensíveis à Tiazida (NCCT) nos túbulos renais distais. Além disto, substâncias intrarrenais como a prostaglandina, quininas e óxido nítrico também podem promover a natriurese.

Estudos laboratoriais do excesso de sódio

A pesquisa acerca do excesso de sódio está confinada quase que exclusivamente ao estudo do edema e da hipertensão. A hipernatremia não é uma característica de excesso de sódio, exceto em raras instâncias de carga de sódio aguda, em que a causa é geralmente evidente no histórico clínico.

Na prática, o motivo primário de um exame de edema é diferenciar a pressão oncótica reduzida de outras causas, geralmente por meio da medição da concentração de proteína no soro e a confirmação do destino de qualquer perda de proteína, por exemplo, a medição da excreção de proteína na urina. O diagnóstico de edema secundário em casos de CCF ou doença de fígado é primariamente clínica. Os exames detalhados de equilíbrio de sódio não são geralmente justificáveis ou, de fato, praticáveis. O edema idiopático é também uma condição inicialmente diagnosticada a partir do histórico clínico, embora períodos de carga de sódio contínuos com exames simultâneos de equilíbrio de sódio possam revelar uma propensão à retenção de sódio.

O estudo laboratorial de excesso de sódio como parte de hipertensão envolve a demonstração de uma ação aumentada de mineralocorticoide. O indicador mais simples é a associação de hipocaliemia e hipertensão. Um estudo sobre hiperaldosteronismo primário, condições de aumento de secreção glicocorticoide e condições de retenção de sódio devido à hiperplasia adrenal congênita estão cobertos no [Capítulo 18](#). Outras causas de hipocaliemia e hipertensão serão discutidas na seção sobre o metabolismo do potássio (p. 56).

Acompanhamento de excesso de sódio

Para aquelas condições associadas a edema, o acompanhamento será primariamente direcionado em melhorar as condições primárias. Este tratamento inicial, quando aplicável, precisa ser emparelhado com tentativas de controle de sódio e retenção de água através da restrição na dieta de sódio e, quando apropriado, o uso de diuréticos. O papel do laboratório no acompanhamento é monitorar as complicações potenciais do tratamento diurético, notadamente a hipocaliemia (com o uso de diuréticos de alça), hipercaliemia (com o uso de diuréticos poupadores de potássio, como a espironolactona) e hiponatremia (quando resultado sobre diurese resulta na estimulação não osmótica de AVP com retenção secundária de água). Além disto, a função do laboratório é de monitorar os efeitos da natriurese na função renal através do monitoramento das concentrações de ureia e creatinina no soro.

Para condições de excesso de sódio sem edema, o acompanhamento inicial é aumentar a excreção renal de sódio, seja pela atenção às causas iatrogênicas (como o tratamento exógeno mineralocorticoide) ou pelo tratamento com diuréticos como a espironolactona. Este tratamento é combinado, quando apropriado, com terapia anti-hipertensiva. O papel do laboratório no acompanhamento é monitorar possíveis complicações, particularmente com respeito à homeostase do potássio. Para aqueles pacientes com condições cirurgicamente corrigíveis, como hiperaldosteronismo primário devido a um adenoma adrenal, o tratamento definitivo é a cirurgia.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA ÁGUA

Como a água é distribuída em todos os espaços corpóreos, os efeitos do excesso ou deficiência patológica serão refletidos nas relativas sensibilidades funcionais de cada um destes espaços. Por exemplo, um excesso ou redução de 10% do total de água corpórea (TBW) irá pouco provavelmente resultar nas características clínicas das alterações no volume de ECF. Entretanto, mudanças no volume de ICF podem alterar consideravelmente a função celular; em particular, mudanças rápidas podem desequilibrar significativamente a função celular cerebral.

Distúrbios do metabolismo da água incluem três categorias de condições. Em primeiro lugar, estão as condições nas quais a poliúria é a maior característica. A poliúria é definida pelo excesso de 50 mL/kg de peso corpóreo/24h em adultos. Em caso de poliúria, um aspecto da homeostase da água está defeituoso e pode ser compensado por outro: pode ser que uma habilidade reduzida de concentrar urina seja compensada por um aumento secundário da sede ou um excessivo consumo de água seja compensado por um aumento secundário de produção de urina. Em ambos os casos, os pacientes estão normonatremicos, a não ser que o mecanismo compensatório seja comprometido.

Em segundo lugar, estão aquelas relacionadas à deficiência de água em que a homeostase está defeituosa e o conteúdo de água corpórea normal não pode ser mantido: os pacientes apresentam hipernatremia (o sódio no soro acima de 145 mmol/L).

Em terceiro lugar, estão as condições de excesso primário de água em que a homeostase está defeituosa: os pacientes apresentam hiponatremia (em geral definida pelo sódio no soro <130 mmol/L) ou características clínicas de intoxicação pela água.

Poliúria

Poliúria primária com polidipsia secundária

A poliúria é uma característica preliminar do diabetes melito como resultado dos efeitos osmóticos de uma acrescida carga filtrada de glicose. A poliúria pode também ser uma característica de insuficiência renal devido à perda de hipertonidade medular e da redução na produção de AQP 2. Assim, as poliúrias devido a diabetes melito e insuficiência renal devem ser diferenciadas desde o começo. Uma incapacidade primária de concentrar urina com uma polidipsia secundária é conhecida como diabetes insípido (DI) e pode dever-se tanto a uma liberação desequilibrada de AVP da hipófise posterior (diabetes insípido craniano, CDI) quanto a uma resposta desequilibrada dos rins ao AVP (diabetes insípido nefrogênico, NDI).

As maiores causas da CDI ou NDI estão demonstradas no [Quadro 4.5](#). Existem quatro causas de CDI hereditária, todas extremamente raras. A CDI autossômica dominante é causada por mutações envolvendo o gene pré-pró-vasopressina excluindo a região codificadora do AVP em si. O distúrbio se dá pela progressiva degeneração de neurônios magnocelulares, provavelmente devido à acumulação de complexos AVP-neurofisiina II anormais. Ela se apresenta, já no período neonatal, ou, se atrasar, até tarde na infância. Uma forma mais rara existe e ocorre devido ao fato de o código para AVP estar mutado; ela se manifesta no início do período neonatal. As outras duas causas de CDI hereditária são a síndrome de Wolfram e a displasia congênica septo-óptica, sendo que cada uma delas exibe sintomas explícitos de CDI. A síndrome de Wolfram pode apresentar uma combinação de diabetes insípido, diabetes melito, atrofia ótica e surdez – pelo qual tem o nome alternativo de síndrome de DIDMOAD. Pacientes com CDI ou NDI podem reter a habilidade parcial de concentrar urina, o que pode levar a uma confusão diagnóstica. O ponto de partida osmorregulatório para a liberação de AVP e a sede são mantidos em ambas as condições. Assim, quando se desenvolve CDI, como o número de células ativas liberando AVP da hipófise posterior diminui, a inclinação da osmorregulação crescerá ([Fig. 4.5](#)). Com uma osmolalidade no plasma para a sede situada normalmente um pouco acima daquela para a liberação de AVP, a concentração da urina que pode ser alcançada no surgimento da sede diminuirá. Quando a CDI é severa, a sede é estimulada, mesmo que a urina esteja perto da diluição máxima. Estágios intermediários podem, portanto, causar confusões, a que um crescimento da osmolalidade do plasma, devido à privação de água a despeito da sede, pode ser associado a uma urina concentrada normalmente. A confusão diagnóstica pode ainda ser acompanhada de duas características adicionais não mostradas na [Figura 4.5](#):

- Um aumento da reatividade renal ao AVP no CDI, na qual os rins tornam-se mais reativos à vasopressina circulante
- Uma perda secundária da habilidade de concentrar urina uma vez que a poliúria persistente resultou em uma falha medular, com a redução do gradiente de concentração na medula dos rins.

O fenômeno anterior pode mascarar o desenvolvimento de CDI. A última característica pode resultar em uma resposta oculta à AVP administrada de maneira endógena ou exógena (ou análoga), sugerindo, portanto, uma base primariamente nefrogênica à poliúria, em que, de fato, a perda da habilidade de concentração renal é secundária à poliúria severa.

QUADRO 4.5

Causas de diabetes insípido

Diabetes insípido craniano

Hereditário

- Autossômico dominante
- Autossômico recessivo
- Síndrome de Wolfram (DIDMOAD)
- Displasia congênica septo-óptica

Adquirida

- Traumática

- Pós-hipofisectomia
- Tumor (primário ou secundário)
- Granuloma (p. ex., sarcoide, tuberculose, histiocitose)
- Infecção
- Desequilíbrio vascular
- Autoimune
- Idiopático

Diabetes Insípido nefrogênico

Hereditário

- Ligado a X (perda de mutações funcionais de AVPR2)
- Autossômica (perda de mutações funcionais de AQP 2)

Adquirida

- Hipocaliemia
- Hipercalcemia
- Induzido por drogas (p. ex., lítio, demeclociclina, metoxiflurano, anfotericina)
- Doença renal (p. ex., doença cística medular, uropatia obstrutiva)

Diabetes insípido relacionado à vasopressina

- Gravidez

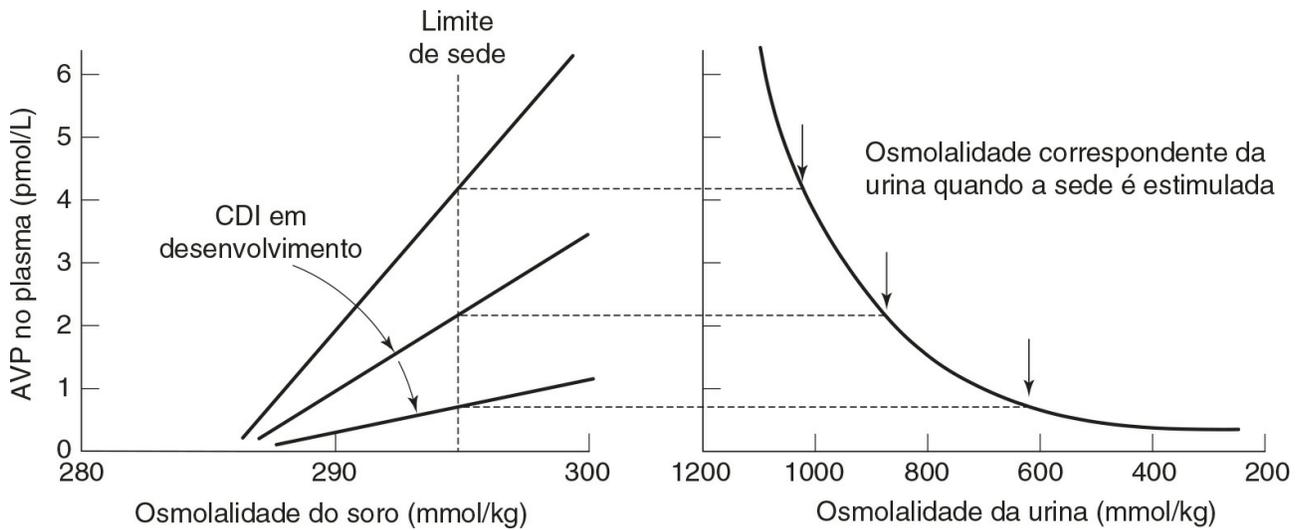


FIGURA 4.5 ■ A relação entre o controle osmorregulatório sobre a secreção de arginina vasopressina (AVP) e a resposta renal da sua ação. Por motivos ilustrativos, a sede é mostrada como um ponto único padrão. Normalmente, a sede não se ativa até que a concentração da urina chegue a um ponto máximo. Quando se desenvolve um diabetes insípido craniano (CDI), conforme o número de células que liberam AVP diminui, a sede se ativa em uma osmolalidade de urina correspondente reduzida. A poliúria leva à polidipsia.

A NDI congênita é uma doença rara. Cerca de 90% dos casos estão ligados à X e são devidos à perda de mutações funcionais do gene que codifica o receptor V_2 AVP (AVPR2). Os homens afetados apresentam, nos seis primeiros meses de vida, problemas de crescimento, irritabilidade, sede severa e urina excessiva. Geralmente, o diagnóstico é feito durante a primeira admissão aguda no hospital por consciência desequilibrada ou convulsões, devido à severa depleção de água que leva a uma hipernatremia significativa. Os rins tornam-se completamente não reativos ao AVP ou aos análogos de AVP. As portadoras mulheres da doença atraem interesse, pois muitas delas mostram evidências de poliúria, especialmente durante a gravidez. Originalmente, esta poliúria era considerada como sendo decorrente da mimetização dos homens afetados na família, mas esta explicação já foi descartada, já que muitas mulheres também apresentam respostas desequilibradas demonstráveis ao AVP – uma forma parcial da NDI congênita – e algumas são quase tão afetadas pelo NDI congênito quanto os homens. Dos 10% de casos restantes de NDI congênito, herdados como uma doença autossômica recessiva, cerca de 7% são devido a mutações no gene AQP 2, e os 3% restantes atualmente não têm uma causa identificada.

Tanto o lítio quanto a demeclociclina podem causar NDI severa, com graus marcados de poliúria. Os pacientes que recebem lítio devem ser rigorosamente monitorados para assegurar concentrações de lítio no plasma efetivas, mas seguras para reduzir a incidência de efeitos indesejáveis, incluindo a poliúria. A demeclociclina, antes usada para tratar acne vulgaris, não é mais usada como antibióticos em seres humanos, mas já foi, no passado recente, ocasionalmente usada para controlar o estado de retenção de água (p. 52). A NDI da hipocaliemia e hipercaliemia são geralmente menos severas, com uma poliúria raramente maior do que 4L/24h em adultos. Um trabalho recente sugere que a NDI secundária ao lítio, hipocaliemia e uropatia obstrutiva podem estar relacionadas a alterações na expressão de AQP 2.

Gravidez e poliúria

Existem várias alterações sutis à osmorregulação normal na gravidez. Os limites osmóticos tanto da sede quanto para a secreção de AVP caem ~10 mmol/kg por volta da 6ª semana de gestação e permanece neste nível inferior por toda a gravidez, de modo que um novo estado estável é alcançado. O crescimento pós-parto destes limites até o normal ocorre em aproximadamente três semanas.

A maior complicação potencial da osmorregulação na gravidez é a poliúria com polidipsia secundária. A gravidez é discutida separadamente de outras causas de poliúria porque, embora formas parciais de CDI e NDI possam estar ocultas, uma causa subjacente é única à gravidez. Isto se dá pelo imenso crescimento no apuramento do AVP tanto na placenta quanto na circulação, como resultado da liberação de vasopressinase da placenta (aminopeptidase cistina, oxitocinase). Além disto, existe evidência de maior apuramento de AVP pelo fígado e rins relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo nos dois órgãos. Um aumento no apuramento de AVP produz uma forma de diabetes insípido que não é reativo ao hoje em dia comumente prescrito análogo da vasopressina, o desamino-8-D-arginina vasopressina (dDAVP, desmopressina), que é resistente à degradação enzimática pela vasopressinase. A resposta ao teste padrão de privação de água é, portanto, idêntico ao encontrado na CDI. O diabetes insípido relacionado à atividade excessiva de vasopressinase se resolve rapidamente depois do nascimento, já que a osmorregulação volta ao normal em duas semanas.

Poliúria secundária à polidipsia primária

A polidipsia primária é encontrada em associação a uma variedade de distúrbios psiquiátricos e outros relacionados ao CNS. A forma mais comum é a “vontade compulsiva de beber” encontrada em até 7% dos pacientes. Uma possibilidade é que estes pacientes tenham um ponto osmorreceptor reduzido para sede, o que está no mesmo ponto ou abaixo da liberação de AVP. Entretanto, um subgrupo de bebedores compulsivos de água usa o consumo excessivo como forma de purgação ou autoterapia e, assim, uma avaliação formal de limites de sede usando escalas subjetivas e análogas à observação podem ser difíceis, se não impossíveis, de interpretar. Este último grupo já foi algumas vezes classificado como sofrendo de uma polidipsia psicogênica, embora os termos “vontade compulsiva de beber” e “polidipsia psicogênica” sejam geralmente usados como sinônimos. Os mecanismos se complicam posteriormente pelo fato de que muitas das drogas usadas na psiquiatria têm poderosos efeitos anticolinérgicos, o que pode causar *secura* na boca com um subsequente desejo por fluidos orais.

A polidipsia primária devido a um distúrbio hipotalâmico é rara, mas pode ser dramática. Mesmo imediatamente após a ingestão de grandes quantidades de água, os pacientes podem apresentar uma urgência tão grande pelo consumo de água que farão de tudo para consegui-lo, tomando água durante o banho ou mesmo do lavatório. Os distúrbios hipotalâmicos podem, ocasionalmente, dar origem a um estado de retenção de água e, se a sede excessiva também estiver presente, pode resultar em uma hiponatremia aguda severa (p. 48).

Sede excessiva é uma rara característica de doenças em que o eixo renina-angiotensina é estimulado, possivelmente pelo aumento na concentração de angiotensina II, um potente estimulante central de sede. Assim, a sede patológica já foi descrita na estenose renal arterial, tumor de Wilms, fase final de doença renal e mesmo na insuficiência cardíaca congestiva. Há algumas evidências de que, quando a sede ocorre nestas condições, pode ser controlada por inibidores enzimáticos convertedores de angiotensina (ACE). Os mecanismos, entretanto, não são bem compreendidos, já que, paradoxalmente, alguns animais desenvolvem mais sede em resposta aos inibidores ACE. Isto ocorre presumidamente por conta do aumento da liberação de angiotensina I às áreas estimuladoras de sede no cérebro que são inacessíveis aos inibidores ACE e pela conversão à angiotensina II que ocorre subsequentemente.

Estudos laboratoriais e tratamento da poliúria

O primeiro passo é confirmar a poliúria. Os pacientes (e médicos) podem confundir a frequência de micção com poliúria. A poliúria verdadeira é invariavelmente associada à polidipsia e a polidipsia noturna é um sintoma patológico importante. As medições do estado basal de glicose no plasma em jejum, potássio, cálcio e ureia no soro podem revelar diabetes melito, hipocaliemia ou desequilíbrio renal. O sódio no soro pode fornecer um indicador ao diagnóstico final, tendendo ao limite de referência superior em casos de polidipsia secundária e DI, mas ao limite de referência inferior em casos de polidipsia primária. Entretanto, a sobreposição das concentrações de sódio no soro entre grupos diagnósticos significa que o teste de privação de água é necessário.

Teste de privação de água. Um protocolo padrão que pode ser realizado em pacientes ou de maneira ambulatoria na maioria dos pacientes está no Apêndice 4.2a. O teste é conceitualmente simples de entender, mas é realizado de forma incorreta frequentemente. Pesar o paciente antes e durante a privação de água é o componente mais importante do teste. Fazê-lo permite a detecção do consumo de água oculto – a perda de peso durante o teste deve ser aproximada à produção de urina (1L = 1 kg).

Pesar também é necessário para prevenir a desidratação grave em pacientes com DI severa; uma perda de 3% do peso corpóreo é normalmente o máximo permitido. Se este limite é atingido, o teste é concluído com a administração de dDAVP. Entretanto, deve-se manter a atenção com respeito ao limite de perda de peso já que certos pacientes, frequentemente, mas não invariavelmente com polidipsia primária, podem-se preparar para o teste bebendo uma quantidade considerável de água. De maneira alternativa, pacientes com o DI severa podem começar o teste gravemente desidratados. A osmolalidade basal do soro e da urina deve ser medida antes do início do teste, pois um baixo nível de sódio e/ou osmolalidade no soro ($[Na]_s < 135 \text{ mmol/L}$, $[Osm]_s < 275 \text{ mmol/kg}$) pode significar um consumo anterior de água e, assim, o limite de perda de peso pode ser estendido, da mesma forma que um alto nível de sódio e/ou osmolalidade ($[Na]_s > 145 \text{ mmol/L}$, $[Osm]_s > 295 \text{ mmol/kg}$) com urina dissolvida no início do teste deveria interromper o início da privação de água.

Se a parte do teste que envolve a privação da água for concluído sem que se alcance a concentração adequada de urina (osmolalidade da urina $< 600 \text{ mmol/kg}$ ou razão de osmolalidade urina:soro $< 2:1$), dDAVP deve ser administrado de maneira intravenosa e intramuscular. Uma amostra de urina deve ser coletada depois de duas horas e, se necessário, em intervalos durante as próximas 16 horas para determinar a concentração de urina máxima. Os pacientes podem beber durante este período, mas o consumo deve ser limitado: um total de não mais de 1000 mL em 16 horas é recomendado. Isto é particularmente importante em pacientes que sofrem de polidipsia primária, já que, de outra maneira, pode haver uma intoxicação por água. Para pacientes com NDI severo, entretanto, este limite pode ser inadequado e alguma extensão pode ser necessária, equalizando a entrada com a saída. Pacientes problemáticos deveriam, portanto, ser internados no hospital e mantidos sob rigorosa observação.

Algum cuidado é necessário na interpretação dos resultados finais de concentração de urina obtidos após o dDAVP. Qualquer paciente com um histórico de poliúria prolongada por qualquer causa apresentará um desequilíbrio na habilidade de concentrar urina devido a falhas renais medulares. Já se tentou estabelecer critérios diagnósticos baseados no aumento percentual da concentração de urina após preparações exógenas de AVP alcançadas pela privação somente. Tal critério fixo não leva em consideração as medições da osmolalidade do soro durante ou depois da privação de água, o que pode levar a uma classificação equivocada. A maioria dos pacientes sob análise serão aqueles com CDI ou polidipsia primária. Estes pacientes podem só atingir concentrações de urina de 400 mmol/kg após o dDAVP, mas, no caso de CDI, a osmolalidade do soro no final da privação de água se situariam no nível fisiológico ou mais. Se houver confusão diagnóstica, então mais informações podem ser obtidas através de medições de AVP no plasma durante uma repetição do exame de privação de água. De maneira alternativa, uma infusão salina hipertônica com seguidas medições de AVP no plasma pode ser necessária.

Infusão salina hipertônica. Um protocolo para a infusão salina hipertônica é fornecida pelo Apêndice 4.2b. Este exame envolve a produção de uma aguda elevação de sódio no soro ($\sim 10 \text{ mmol/L}$) com monitoramento frequente da concentração de AVP no plasma. Embora as mudanças osmóticas agudas extracelulares devam ser geralmente evitadas, o grau da mudança induzido pelo procedimento é suficiente para induzir aumentos significativos e facilmente detectáveis de AVP no plasma sem complicações; a morbidade do exame é extremamente baixa. A sua maior funcionalidade é diferenciar formas parciais de CDI da polidipsia primária e da NDI parcial. Em caso de CDI, a inclinação da relação entre a osmolalidade do plasma e do AVP no plasma é reduzida, mais limites para sede e liberação de AVP se mantêm normais (Fig. 4.5). A inclinação desta relação permanece normal na polidipsia primária e na NDI.

Acompanhamento da Poliúria

O tratamento de CDI foi revolucionado após a introdução do dDAVP. Este análogo do AVP tem uma ação prolongada e virtualmente nenhuma atividade de pressão. É simples de administrar tanto oral quanto nasalmente (com um spray nasal dosador). Os pacientes toleram o tratamento extremamente bem e logo se familiarizam com a alteração de doses para adequá-las a suas necessidades sociais. A hiponatremia dilucional é um efeito colateral potencialmente grave, mas, na prática, acontece raramente.

Devido à eficácia e à aceitação do paciente ao dDAVP, outras formas de tratamento virtualmente desapareceram. A lisina vasopressina (hormônio diurético porcino, disponível em óleos como o Pitressina) tem uma grande desvantagem com relação ao AVP, já que, para alcançar uma duração razoável de ação, necessita de uma alta dose capaz de produzir efeitos de pressão. Outras drogas, que agem, seja no aumento da reatividade do AVP, como a clorpropamida, seja na inibição da capacidade de diluição renal, como o diurético Tiazida, já não são usados para CDI.

A polidipsia primária é uma condição difícil de tratar, mas, em muitas instâncias, não requer outro tratamento primário, a não ser uma restrição razoável do acesso à água. O maior problema desta condição é evitar a antidiurese e, assim, o potencial para intoxicação aguda de água.

O tratamento de NDI depende da causa. As formas adquiridas, como aquelas resultantes de hipocaliemia ou hipercaliemia, requerem a correção do distúrbio metabólico primário. O tratamento com lítio é provavelmente a maior causa de NDI, embora

a prevalência tenha caído consideravelmente desde que o limite terapêutico para o uso de lítio no soro com o tratamento de distúrbio bipolar afetivo foi reduzido. Alguma redução da poliúria pode ser alcançada através da redução da dose de lítio ou pela divisão das doses de lítio para evitar concentrações muito altas no soro. A resistência renal ao AVP está relacionada com a concentração de lítio no soro. Para casos intratáveis de poliúria induzida por lítio, terapias alternativas ao lítio devem ser buscadas.

A NDI congênita apresenta problemas consideráveis de acompanhamento. A poliúria severa pode levar ao alargamento da bexiga, hidroureter e hidrofrenose, e mais tarde ao desequilíbrio renal, que ironicamente reduzirá os sintomas. Além disto, qualquer falha em responder à polidipsia secundária, como pode ocorrer durante uma doença ou qualquer grau de incapacidade, levará rapidamente à hipernatremia. O tratamento principal disponível até o momento é o diurético Tiazida, que inibe a função do segmento diluidor do túbulo distal em conjunto com a restrição de sódio (<1,5 mmol/kg por 24h). Este tratamento pode ser usado em combinação com amilorida em crianças mais velhas, mas é menos tolerado por bebês. Combinações alternativas incluem a Tiazida com anti-inflamatórios não esteroides como a indometacina ou uma combinação de Tiazida com o inibidor cicloxigenase-2. Tratamentos como estes podem reduzir a taxa de fluxo de urina em até um terço, em comparação com o período pré-tratamento. Novos tratamentos estão sendo estudados. Muitas das mutações causadoras da perda da função de AVPR2 levam à retenção intracelular do receptor (desequilíbrio no tráfico à membrana basolateral) em vez de uma reduzida afinidade por AVP. Chaperones moleculares, também conhecidos como “farmacochaperones” prometem ser o futuro nas terapias destas mutações. Em adição, a inserção de AQP 2 independente de AVP na membrana apical através de agonistas receptores E-prostanoides também pode chegar a ser uma terapia útil.

Poliúria noturna

O estudo dos ritmos renais diurnos da excreção da água e de eletrólitos demonstra que, em estado saudável, tanto o fluxo de urina quanto a excreção de eletrólitos são atenuados durante o sono. Então, é de se esperar que, a menos que uma carga significativa de água e/ou eletrólitos ocorra imediatamente antes de ir para a cama, fisiologicamente não haverá nenhuma interrupção no sono devido à necessidade de urinar. Os termos noctúria ou poliúria noturna são mal definidos. A noctúria, como sintoma descritivo, simplesmente significa o esvaziamento voluntário de um volume indeterminado de urina à noite (em oposição à enurese, que é um esvaziamento involuntário). Como sintoma, pode ser extremamente debilitante, já que uma frequente e persistente interrupção do sono pode levar a uma fadiga severa. A noctúria é uma reclamação comum com prevalência crescente com a idade tanto em homens quanto mulheres. Uma razão para a falta de consistência na definição e no estudo da noctúria, e em particular da poliúria noturna, é que pacientes podem-se apresentar a uma variedade de especialidades médicas e cirúrgicas dependendo de idade, sexo e condições associadas, sintomas e avaliações subjetivas.

Qualquer processo de doença que reduz a capacidade funcional da bexiga ou que reduz a habilidade do rim de concentrar urina pode originar um aumento na frequência diurna e/ou poliúria e noctúria. Para alguns pacientes, entretanto, a noctúria não está associada nem à frequência diária nem à poliúria, mas a uma poliúria relativa apenas à noite. O [Quadro 4.6](#) lista as causas comuns de poliúria noturna.

QUADRO 4.6

Causas da poliúria noturna

Fluido sequestrado excretado à noite

- Insuficiência cardíaca congestiva
- Síndrome nefrótica
- Insuficiência autonômica
- Veias varicosas severas

Falhas em conservar fluidos à noite

- Baixo controle de diabetes melito à noite
- Tratamento sub-ótimo de diabetes insípido à noite
- Hipertensão noturna (hipertensão continuada durante a noite)
- Apneia obstrutiva do sono
- Insuficiência renal crônica

Estudos laboratoriais e tratamento de poliúria noturna

Para diagnosticar a poliúria noturna, primeiro é necessário excluir a poliúria diurna e as causas urodinâmicas de frequência. O estudo da osmorregulação de um paciente com suspeitas de poliúria noturna é difícil, não menos porque não existem protocolos de estudos universalmente aceitos. Além disto, é provável que os estudos supostamente sejam conduzidos de maneira ambulatorial, em vez de uma unidade de investigação clínica que conte com equipe completa e equipamentos. A mais

simples demonstração da existência e da severidade de poliúria noturna é realizar uma coleção de urina de 24 horas dividida em sessões de 12 horas, com uma delas incorporando todo o período do sono, por exemplo, realizando a coleta de 9h às 21h e outra de 21h às 9h. A coleção de urina de 12 horas durante a noite normalmente contém aproximadamente metade de um total de 24 horas de excreção de creatinina, mas muito menos do que metade do volume de excreção do soluto em geral. Um estudo mais detalhado é possível, mas requer um maior grau de cooperação do paciente em um ambiente ambulatorial. Os pacientes podem ser instruídos a completar uma coleção de urina ao longo de 24 horas, enquanto mantêm um diário preciso dos momentos de esvaziamento (excreção), coletando alíquotas individuais de cada esvaziamento e, se possível, uma medição volumétrica precisa de cada uma delas. De maneira alternativa, estimativas do volume de cada esvaziamento podem ser feitas a partir da concentração relativa de creatinina de cada excreção, particularmente se o paciente estiver disposto a reduzir as variações diurnas de excreção de creatinina evitando o consumo de carne vermelha durante o período de exames. Considerando que o paciente esteja disposto e seja capaz de seguir este protocolo, padrões diurnos detalhados da excreção do volume, sódio e osmol (ou, de fato, qualquer componente mensurável da urina) podem ser construídos. A Figura 4.6 demonstra o padrão diurno de excreção de sódio em um homem que apresenta uma poliúria noturna severa e um volume de urina dividido em 12 horas de 0,57 L (dia) e 1,75 L (noite). Foi demonstrado subsequentemente que este homem sofre de uma apneia obstrutiva de sono severa. Após o tratamento com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP), a poliúria noturna se resolveu completamente, já que a natriurese foi revertida. Outras causas de poliúria noturna, para as quais o tratamento da causa primária não é possível ou insuficiente para melhorar os sintomas, foram acompanhadas com administração de diuréticos em ciclos de 6 horas antes de ir para a cama (para induzir a uma relativa depleção de sódio à noite) ou em combinação com dDAVP durante a noite.

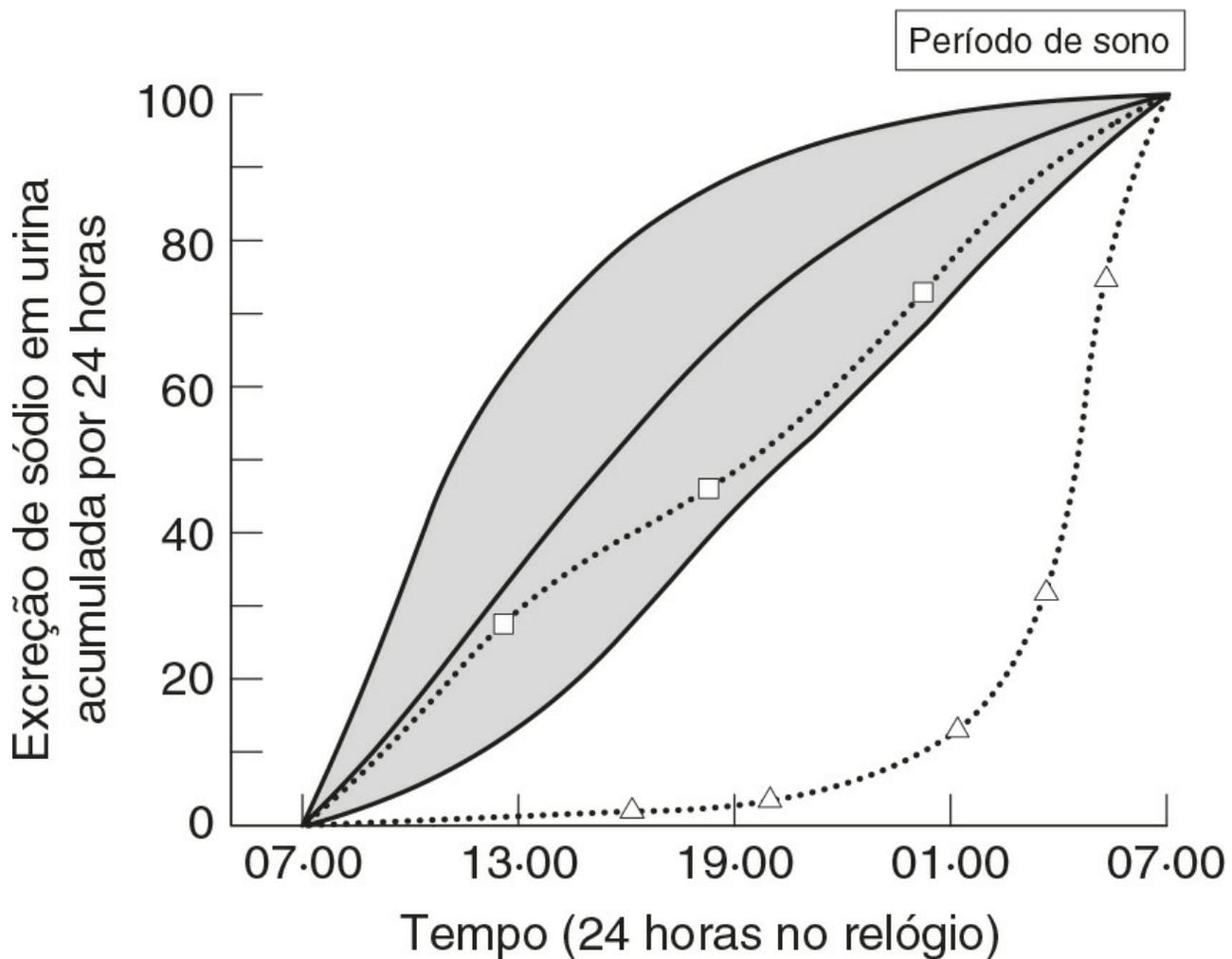


FIGURA 4.6 ■ O padrão diurno da excreção de sódio na urina em um homem apresentando poliúria noturna severa devido a apneia obstrutiva do sono. A área sombreada mostra a média e limites de confiança de 95% da secreção normal de sódio acumulada em 24 horas (...△..., pré-tratamento; ...□..., pós-tratamento com pressão positiva contínua das vias aéreas).

Hipernatremia

A hipernatremia moderada (sódio no soro >145 mmol/L) não é incomum em pacientes de hospitais, especialmente nos mais idosos, mas a hipernatremia severa (>154 mmol/L) tem uma incidência de menos de 0,2% de internações hospitalares por ano. As causas da hipernatremia estão demonstradas no [Quadro 4.7](#).

QUADRO 4.7

Causas da hipernatremia

Espúria

- Erro de amostragem
- Contaminação
- Evaporação

Intoxicação aguda de sódio

- Oral
- Parenteral

Deficiência de água com sede insatisfeita

- Com poliúria (diabetes insípido craniano, diabetes insípido nefrogênico)
- Sem poliúria (confusão, coma, imobilidade)

Deficiência de água sem sede consciente

- Síndromes hipodipsídicas hipernatrêmicas

A hipernatremia espúria pode ocorrer devido a um erro de amostragem, por exemplo, com a coleta em um mesmo membro que esteja recebendo uma infusão de sódio hipertônico, como o bicarbonato de sódio 8,4%. A hipernatremia espúria pode também ocorrer pela contaminação pós-coleção de amostra com sais de sódio ou por conta de perdas evaporativas após a coleção.

A intoxicação aguda de sódio pode também resultar na hipernatremia severa (p. 39), o que não é inicialmente devido à depleção de água, embora induza à depleção de água durante o curso da natriurese ou diurese e requeira a correção com livre administração de água.

As maiores causas clínicas da hipernatremia são o déficit de água, tanto fisiológico, quando o desejo de beber não pode ser expresso (p. ex., recém-nascidos, idosos, incapacitados ou pacientes inconscientes), quanto patológico (p. ex., aqueles com histórico de polidipsia e sede que, por qualquer razão, não pode ser contentado).

Deficiência de água com sede

Pacientes adultos com deficiência de água, cuja habilidade de ingerir água está desequilibrada pela incapacidade, devem ser oligúricos (<400 mL/24h). A urina é concentrada (osmolalidade >1000 mmol/kg), embora a capacidade de concentração urinária seja restringida nos recém-nascidos a ~500mmol/kg e nos adultos a capacidade de concentração urinária decline nos idosos e possa chegar aos <700 mmol/kg após os 70 anos.

Em pacientes cuja deficiência de água é devido a DI completa (craniana e nefrogênica), a urina não é concentrada. Entretanto, se a deficiência de água é suficiente para reduzir o volume de ECF e, assim, a função renal de maneira significativa, a urina pode não ser maximamente diluída, mas se aproxima da osmolalidade do soro. Além disto, em formais parciais de DI, a deficiência severa de água pode resultar em uma urina quase maximamente concentrada. Para evitar a confusão diagnóstica, é, portanto, recomendável corrigir qualquer deficiência de água antes de estabelecer o diagnóstico com um exame de privação de água.

Deficiência de água sem sede

Os pacientes raramente apresentarão uma hipernatremia sem sede ou poliúria. A causa é um grupo de condições conhecidas coletivamente como hipernatremia adípica e hipodipsia ou hipernatremia essencial. O distúrbio hipotalâmico que causa a hipernatremia hipodipsia pode ocorrer devido a um trauma, um tumor primário ou secundário, um granuloma (p. ex., sarcóide ou histiocitose), desequilíbrio vascular ou a condição pode ser idiopática. A semelhança etiológica àquelas condições que causam a CDI ressalta a grande proximidade dos osmorreceptores de AVP e do controle da sede no hipotálamo. Quatro subtipos de hipernatremia hipodipsia já foram reconhecidos ([Fig. 4.7](#)).

AVP no plasma

(pmol/L)

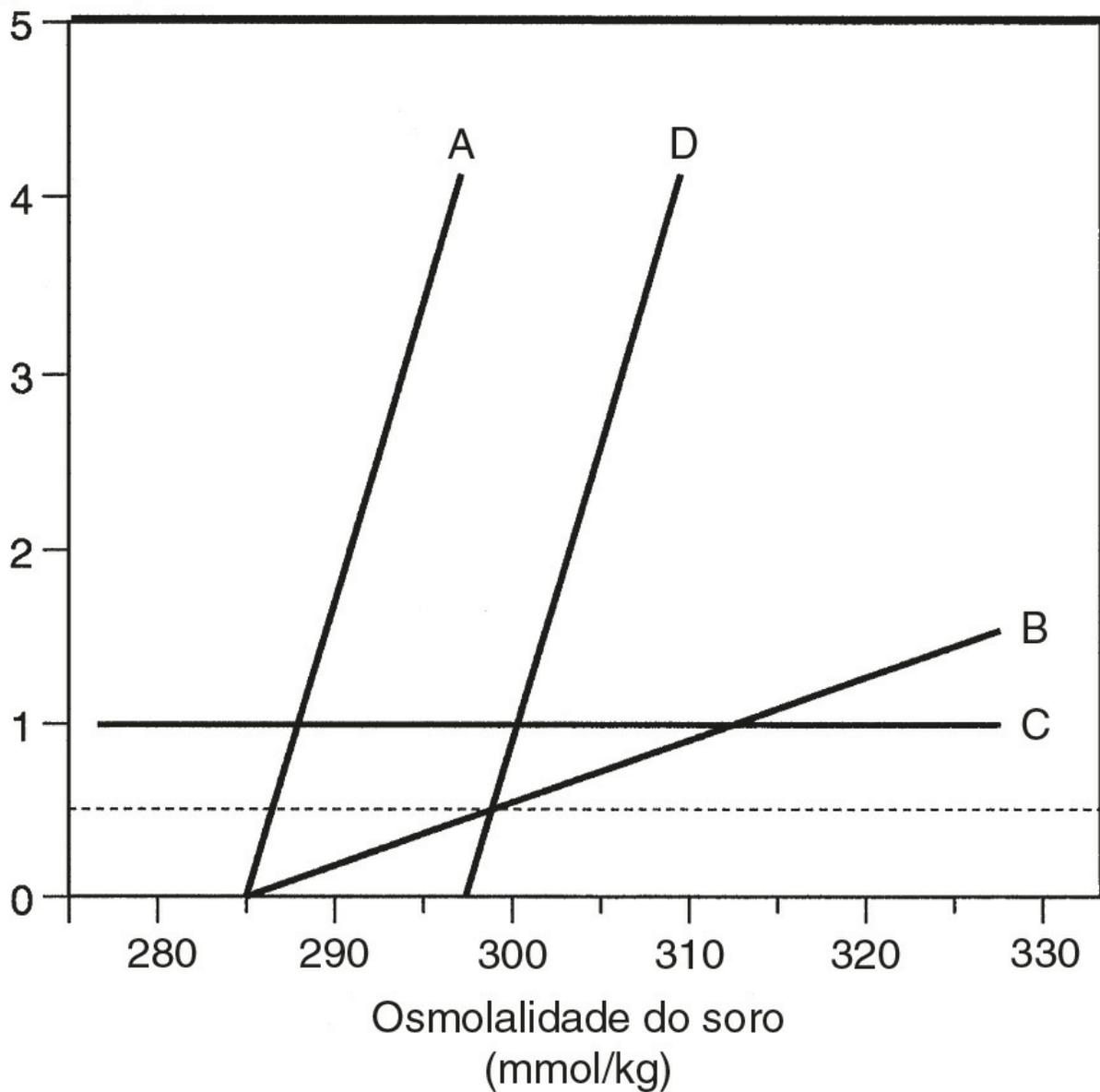


FIGURA 4.7 ■ A relação entre a arginina vasopressina (AVP) no plasma e a osmolalidade do soro em pacientes com hipernatremia hipodipsia: (A) regulação normal da liberação de AVP; (B) defeito parcial na liberação de AVP; (C) defeito total; (D) Reinício do osmostato. A linha pontilhada representa o limite de detecção das análises de AVP atuais. Adaptada de Robertson et al. 1982.

No tipo 1 (Fig. 4.7, linha A), o controle osmótico normal da liberação de AVP é retido, mas a compreensão da sede está ausente – adipsia primária. Este distúrbio é raro, mas demonstra a osmorregulação separada da sede e do AVP. Um exemplo deste defeito em um paciente do sexo masculino com histórico de hipernatremia crônica está demonstrado na Figura 4.8. Durante uma infusão salina hipertônica, ele reteve o controle osmótico normal sobre a liberação de AVP no plasma, mas uma avaliação subjetiva da sede permaneceu ausente durante todo o processo. Ele havia sido submetido a uma cirurgia hipotalâmica por distúrbios severos de comportamento e se descobriu que a sua taxa de sódio no soro estava situada consistentemente em >150 mmol/L sem qualquer experiência de sede. A hipernatremia adipsica foi descrita em até 20% dos pacientes tratados cirurgicamente com craniofaringioma.

Na hipernatremia hipodipsia de tipo 2 (Fig. 4.7, linha B), a reatividade do AVP no plasma é similar à encontrada em pacientes com CDI severa e com uma substancial perda de ganhos incrementais de AVP no plasma conforme a osmolalidade do soro aumenta. Diferente da situação em CDI, entretanto, a resposta osmótica da sede é severamente atenuada. Este grupo de pacientes é interessante, já que a reatividade renal ao AVP é, em geral, consideravelmente aumentada e os pacientes são, portanto, não poliúricos. A concentração da urina pode se aproximar do máximo quando a hipernatremia é severa e os pacientes retêm a habilidade de diluir urina.

No tipo 3 (Fig. 4.7, linha C), a concentração de AVP no plasma não é reativa às mudanças na osmolalidade do soro, mas está fixada em um nível baixo. A sede osmótica está inteiramente ausente. Os pacientes, portanto, têm o risco de desenvolver

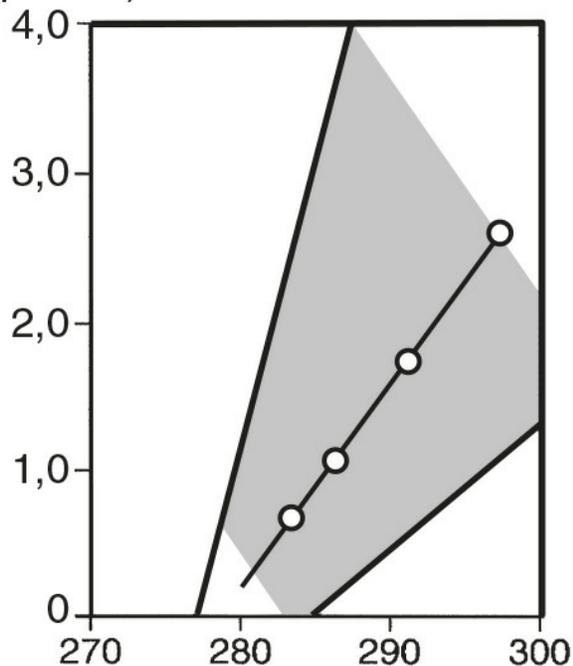
tanto uma hipernatremia quanto uma hiponatremia, dependendo do consumo de fluido prevalecente.

A hipernatremia hipodipsia do tipo 4 (Fig. 4.7, linha D) representa o verdadeiro reinício de osmolaridade para ambas as respostas de AVP e sede: o ganho a mais de ambos permanece normal, e os pacientes podem concentrar e diluir a urina normalmente, mas isto ocorre com uma alta taxa de sódio no plasma com resultante osmolalidade. A hipernatremia severa não é geralmente uma característica, já que a desidratação não resulta em sede. Então, a hipodipsia nestes pacientes é somente relativa ao grau de sede de indivíduos controle com correspondente grau de hipernatremia; o grau máximo de sede é mantido.

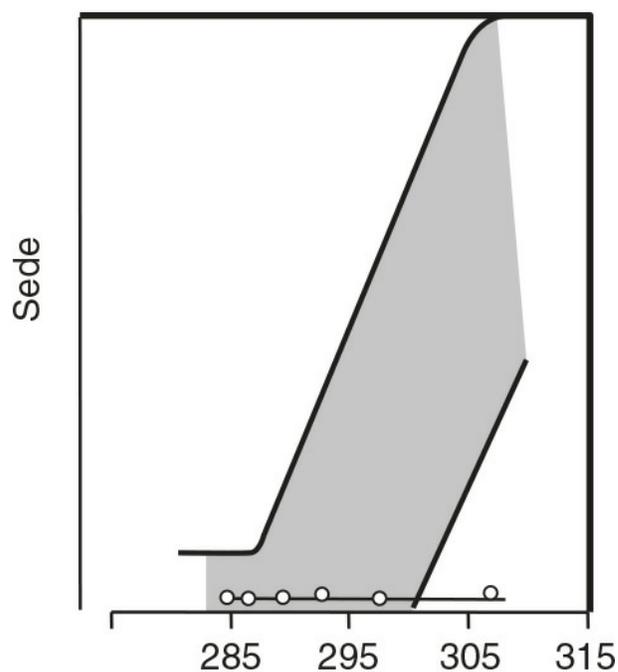
Acompanhamento da hipernatremia

A hipernatremia em um paciente incapacitado se dá invariavelmente devido à depleção de água e deve ser corrigida. Deve-se ter cuidado com a taxa de correção de uma hipernatremia severa em que a duração exceda 48h, e as regras da taxa de correção são diretamente comparáveis com aquelas aplicáveis na correção de hiponatremia dilucional (p. 52). A resposta das células cerebrais à desidratação severa persistente é a geração de solutos intracelulares, às vezes chamados de osmol idiogênico ou osmólitos. Estes solutos são orgânicos que podem ser sintetizados em efeitos colaterais aparentes na estrutura ou função celular. Recentes espectros de ressonância magnética nuclear em cérebros humanos hipernatrêmicos *in vivo* identificaram inositol, scylloinositol, N-acetilaspártate e colina como osmólitos. A hidratação oral apenas com água é o regime mais simples (para uma estimativa da deficiência, Apêndice 4.1c), mas se os fluidos orais ou enterais não puderem ser dados, então as soluções de sódio hipotônico ou glicose isotônica devem ser infundidas. É muito recomendável que o sódio no soro seja corrigido a uma taxa não maior do que 12 mmol/L por 24h; uma vez corrigido, qualquer poliúria subjacente deve ser estudada, conforme destacado na seção anterior. Um paciente consciente com hipernatremia, mas sem expressão de sede, sofre por definição de uma ou outra forma da síndrome hipernatrêmica hipodipsia. Embora seja possível diferenciar a adipsia pura (tipo 1) de outros tipos de síndrome através de testes de privação de água e carga de água (Apêndice 4.2), na prática, o diagnóstico só pode ser confirmado pela análise da secreção de AVP no plasma e da sede em resposta à infusão salina hipertônica.

AVP no plasma
(pmol/L)



A Osmolalidade do soro (mmol/kg)



B Osmolalidade do soro (mmol/kg)

FIGURA 4.8 ■ A osmorregulação em um paciente com síndrome de hipernatremia hipodipsia tipo 1. (A) Controle osmótico normal da liberação de arginina vasopressina (AVP). (B) Completa ausência de estimulação da sede ainda que exista um estímulo osmótico significativo. As áreas sombreadas representam 95% de limites de confiança de resposta normal.

Acompanhamento das síndromes de hipernatremia hipodipsia. O tratamento das síndromes hipernatrêmicas hipodipsias varia consideravelmente de acordo com o tipo. Tanto no tipo 1, em que a liberação de AVP é normal, mas a sede é ausente, quanto no tipo 2, com reduzida liberação de AVP pela hipófise, resposta renal ao AVP aumentada e resposta da sede atenuada, se requer um regime de consumo de fluido de mais de 2L/24h por um adulto para se evitar a hipernatremia. A concentração da urina deve ser evitada e ao menos uma urina diluída deve ser passada cada dia. O tipo 3 apresenta os maiores problemas para

o acompanhamento, já que a saída de fluido e concentração de urina não podem ser usadas pelo paciente para medir o equilíbrio de fluido. Um consumo padrão regimentado de fluido é requerido e o peso corpóreo deve ser monitorado precisamente a cada dia para monitorar o *status* do fluido. Um monitoramento frequente do plasma é necessário para evitar o desenvolvimento progressivo de hipernatremia ou hiponatremia. O tipo 4 não requer qualquer tratamento específico, já que as alterações nos regimes de fluido se darão de maneira fisiologicamente normal, exceto em um ambiente mais osmótico do que em indivíduos normais.

Hiponatremia

A hiponatremia (concentração de sódio no soro <130 mmol/L) é comum em pacientes internados em hospitais, com uma prevalência de 2-3%. O limite inferior de sódio no soro é reduzido em ~ 5 mmol/L em pacientes hospitalizados, em oposição aos controles saudáveis. A maioria dos casos de hiponatremia é de forma moderadas, limitada, em si mesmas e não requerem tratamentos ou estudos extensos.

Por definição, a hiponatremia significa um excesso de água em comparação com sódio, embora o excesso primário de água nem sempre seja responsável pela hiponatremia. Por exemplo, a hiperglicemia ou a infusão de manitol pode induzir mudanças significativas no fluido do ICF ao ECF. Uma estimativa da baixa esperada de sódio no soro com relação à hiperglicemia é fornecida no Apêndice 4.1d. Entretanto, esta seção se concentra primariamente nos estados de excesso de água e na hiponatremia dilucional aguda e crônica: a hiponatremia dilucional também é definida como hiponatremia com volume de ECF clinicamente normal ou hiponatremia normovolêmica. A classificação inteira da hiponatremia está descrita no [Quadro 4.8](#).

QUADRO 4.8

Classificação de hiponatremia

- Espúria (erro de amostragem)
- Pseudo-hiponatremia
- Hiponatremia hipovolêmica
 - Perda de sódio renal (excesso de diuréticos, insuficiência adrenal, nefropatia com perda de sódio)
 - Perda de sódio não renal (gastrintestinal, hemorragia, queimações)
- Hiponatremia hipervolêmica
 - Com edema (cirrose, CCF, síndrome nefrótica)
 - Sem edema (insuficiência renal aguda ou crônica)
- Hiponatremia normovolêmica
 - Hiponatremia dilucional aguda ([Quadro 4.9](#))
 - Hiponatremia dilucional crônica ([Quadro 4.10](#))

A hiponatremia espúria ocorre devido à contaminação *in vivo* ou *in vitro* da amostra com água ou fluido contendo sódio em uma concentração mais baixa do que a do plasma. O exemplo mais comum observado na prática hospitalar é a flebotomia de um membro que, ao mesmo tempo, recebe uma infusão de dextrose.

A pseudo-hiponatremia (concentração molar) se dá pela substituição de uma porção do espaço de água no plasma com lipídio ou proteína, o que pode ocorrer em pacientes com severa hipertrigliceridemia endógena ou exógena e em pacientes com altas concentrações de proteína no plasma (em geral, devido à gamopatia monoclonal). A concentração de sódio na água plasmática (concentração molal) é normal, mas cada litro de plasma agora contém menos água. A osmolalidade do soro (concentração molal) é normal.

Pacientes com hiponatremia hipovolêmica ou hipervolêmica apresentam sinais de depleção ou excesso no volume de ECF. Estas condições são estudadas como distúrbios do metabolismo do sódio; eles são geralmente diferenciados clinicamente de hiponatremia dilucional e também pela presença de evidência bioquímica da causa subjacente, por exemplo, disfunção renal ou hepática.

Embora a hiponatremia aguda e crônica possam compartilhar certas causas comuns e tenham uma definição de cerca maneira arbitrária (hiponatremia aguda tem duração de <48 h), estas condições apresentam e são acompanhadas separadamente. Isto ocorre por conta da adaptação das células, em particular células cerebrais, à hipotonicidade crônica. A natureza desta adaptação está resumida na [Figura 4.9](#) e pode, em parte, ser atribuída à redução de osmólitos cerebrais (p. 46).

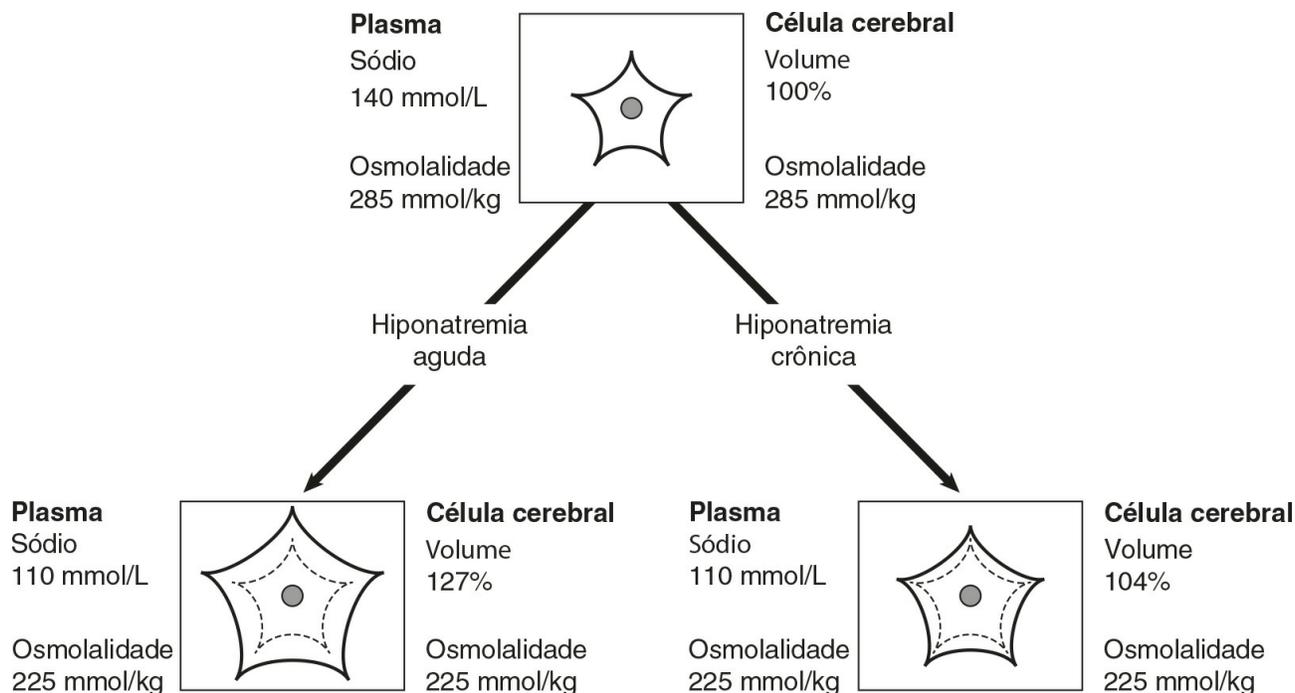


FIGURA 4.9 ■ As maiores diferenças no volume de células cerebrais na hiponatremia aguda e crônica. Na hiponatremia crônica, o conteúdo osmótico das células foi reduzido.

Hiponatremia dilucional aguda

As maiores causas de hiponatremia dilucional aguda estão no [Quadro 4.9](#). A hiponatremia aguda autoinfligida já foi descrita, mas é extremamente difícil de induzir devido à enorme capacidade humana de excreção renal de água – as taxas de fluxo urinário de 27,5 mL/min (equivalentes a 39,6L de urina em 24h) foram identificadas, embora cargas osmóticas baixas de excreção ou desequilíbrio renal possam reduzir severamente a capacidade de depurar água.

QUADRO 4.9

Causas de hiponatremia dilucional aguda

- Autoinfligida
- Psicogênica
- Afogamento em água doce
- Iatrogênica
 - Regime de fluido i.v. inapropriado
 - Absorção de irrigador (prostatectomia transuretral, endometriectomia transcervical, uretorilítotomia transcutânea, litotripsia vesical ultrassônica)
 - Indução de trabalho com Syntocinon através de infusão de dextrose isotônica

A polidipsia psicogênica (e muito mais raramente, a polidipsia hipotalâmica) pode resultar em hiponatremia aguda. Entretanto, a causa mais comum de hiponatremia dilucional observada em pacientes hospitalizados são os regimes pós-operatórios inapropriados de fluido envolvendo a infusão intravenosa de volumes excessivos de fluidos com sódio baixo (p. ex., a “dextrose salina”). A hiponatremia aguda após uma prostatectomia transuretral (TURP), conhecida como a síndrome da ressecção transuretral (TURS), também vale ser mencionada, já que é a hiponatremia aguda mais grave e provável de estar presente no tempo corrente. No desenvolvimento da TURS, o fluido irrigador (1,5% glicina) é absorvido na circulação através dos seios venosos do leito prostático; a glicina é usada e fornece um meio não eletrolítico que não dissipará a energia da cauterização usada na ressecção e a concentração levemente hipotônica fornece uma interface ótica ideal. Os fatores de risco do desenvolvimento da síndrome incluem um procedimento operatório prolongado, alta pressão hidrostática irrigadora e perda significativa de sangue. Um controle rigoroso destes riscos resultou em uma marcada redução da incidência de complicações recentemente. Se, entretanto, irrigadores suficientes são absorvidos, este fluido irá reduzir a concentração de sódio no plasma pela simples diluição, mas a osmolalidade não será inicialmente reduzida de maneira equivalente. Uma brecha osmolal (Apêndice 4.1e,f) se desenvolverá inicialmente como resultado de uma alta concentração de glicina no sódio (até 15 mmol/L), mas ao menos que a água liberada seja subsequentemente excretada, a brecha osmolal irá desaparecer, pois a glicina será metabolizada. Altas concentrações do plasma tanto de glicina e amônia (que pode resultar do rápido metabolismo da glicina) supostamente contribui à severa deterioração do estado mental que ocorre no ápice da TURS. Entretanto, pacientes com hiponatremia hipo-osmolal respondem rapidamente a medidas elaboradas para tratar a intoxicação aguda da água por si só.

Uma hiponatremia suficientemente severa para se apresentar clinicamente, com sintomas de dor de cabeça, confusão e sonolência, é uma emergência médica já que a doença pode levar ao coma e à morte. Sintomas clínicos progressivos podem estar associados a sinais de aumento na pressão intercraniana, postura descerebrada, pupilas fixamente dilatadas, bradicardia, hipertensão e convulsões. Todas as células incham quando colocadas em um meio hipotônico: a mudança no tamanho é particularmente importante com respeito a células do cérebro confinadas no volume fixo do crânio [Fig. 4.9](#)). Na hiponatremia aguda, a adaptação do tamanho das células cerebrais pode não ocorrer rápido o suficiente para prevenir o efeito do inchamento celular e a subsequente herniação tentorial com dramáticas sequelas clínicas. Mulheres em idade reprodutiva parecem ser particularmente suscetíveis aos efeitos da hiponatremia aguda.

Hiponatremia dilucional crônica

A hiponatremia dilucional crônica é comum e tem muitas causas possíveis ([Quadro 4.10](#)). A maioria dos casos (excluindo a hiponatremia crônica associada à potomania dos consumidores de cerveja, p. 51) pode estar relacionada a uma insuficiência na excreção de água, que se presume ser decorrente de uma falha de suprimir a secreção de AVP. Há boa evidência de que certos tumores (p. ex., carcinoma de células pequenas do brônquio, linfocitoides, conhecidas como ‘*oat cell*’) possuem a capacidade de sintetizar e excretar AVP, mas, na maioria dos casos, presume-se que a origem do AVP é o eixo da hipófise do hipotálamo posterior.

QUADRO 4.10

Condições associadas à hiponatremia dilucional crônica

Tumores

Torácicos

- Broncogênicos
- Carcinoma
- Bronquiais carcinoides
- Mesotelioma
- Timoma

Não torácicos

- Carcinoma pancreático
- Carcinoma duodenal
- Carcinoma ureteral, na bexiga, prostático
- Linfoma
- Doenças mieloproliferativas
- Neuroblastoma olfativo

Doenças pulmonares

Infecções

- Tuberculose
- Empiema
- Abscesso pulmonar
- Pneumonias (bacterianas, virais e micoplasmáticas)
- Aspergilose

Ventilatórias

- Asma
- Bronquiolite
- Pneumotorácica
- Enfisema
- Fibrose cística
- Ventilação de pressão positiva

Distúrbios CNS

Lesões que ocupam espaço

- Tumor (qualquer tipo)
- Abscesso
- Hematoma subdural

Degenerativa

- Guillain-Barré
- Esclerose múltipla
- Atrofia cerebral

Infecções

- Meningite
- Encefalite

Condições inflamatórias

- Lúpus eritematoso sistêmico

Miscelânea

- Trauma craniano
- Hidrocefalia
- Hemorragia subaracnóidea
- Trombose no seio cavernoso

Drogas

Análogos ao AVP

- dDAVP
- Oxitocina/sintocinona

Potenciação de AVP

- Inibidora de prostaglandina sintetase, como aspirina, indometacina
- Clorpropamida

Estimulação da liberação de AVP

- Nicotina
- Fenotiazidas
- Vincristina
- Antidepressivos tricíclicos

Ação mesclada ou desconhecida

- Colchicina
- Carbamazepina
- Clofibrato
- Ciclofosfamida
- Clozapina

Miscelânea

- Idiopático
- Ganho de mutações funcionais de AVPR2
- Porfirias acuda
- Hipotiroidismo
- Baixa carga osmótica

Padrões da reatividade do AVP no plasma *vis-à-vis* um aumento da concentração de sódio no plasma induzida por infusão salina hipertônica tem sido estudado na hiponatremia crônica. Quatro padrões de resposta têm sido descritos, conforme demonstrado na [Figura 4.10](#).

1. No tipo A, não há relação entre a concentração de AVP no plasma e o sódio plasmático (osmolalidade); o AVP é liberado seja em uma concentração fixa seja em variação aleatória. Este padrão é geralmente observado em associação à produção ectópica de AVP por tumores.
2. No tipo B; há uma resposta normal da liberação de AVP à estimulação osmótica, mas ela ocorre em ponto muito mais baixo – redefinição do osmostato. Teoricamente, esta condição pode resultar de uma resposta adaptativa à hiponatremia crônica, conforme o conteúdo osmótico das células cerebrais diminui. Esta condição já foi descrita em associação a tumores e a vários distúrbios neurológicos.
3. No tipo C, há uma constante liberação de baixo nível de AVP, mesmo quando a osmolalidade é suprimida abaixo do limite normal, mas uma resposta qualitativamente e quantitativamente normal acima do limite. Este padrão pode ser observado de maneira transitória após trauma na hipófise/hipotálamo.
4. No tipo D, há uma supressão adequada da concentração de AVP quando o paciente está hipo-osmolal, sugerindo ou que material antidiurético diferente em termos imunológicos está sendo secretado ou que os túbulos renais estão de alguma maneira mais sensíveis a concentrações de AVP circulante extremamente baixas. Este padrão de reatividade é observado em pacientes com ganho de mutações funcionais no gene AVPR2.

Embora esta classificação na resposta do AVP durante a hiponatremia dilucional crônica ajude a compreensão patofisiológica, uma relação não confiável já foi descoberta entre a etiologia da condição e qualquer padrão de resposta, salvo o ganho de mutações funcionais do gene AVPR2. A medição de AVP na hiponatremia dilucional crônica, portanto, para a mais vasta maioria de paciente não tem nenhuma função diagnóstica ou prognóstica atualmente.

A síndrome da secreção hormonal antidiurética inapropriada. O termo “síndrome da secreção hormonal antidiurética inapropriada” (SIADH) foi primeiro usado por Bartter e Schwartz em 1957 para descrever pacientes com hiponatremia severa que não apresentavam evidências de insuficiência renal, adrenal ou depleção salina, mas que apresentavam evidências indiretas de persistente secreção de AVP. Os critérios para diagnosticar a síndrome estão no [Quadro 4.11](#). Antes desta

descrição, tais pacientes eram comumente classificados de maneira equivocada como sofrendo de desperdício renal de sal, por conta da hiponatremia associada e natriurese. A descrição original, assim, forneceu uma explicação útil para as descobertas bioquímicas e levou a regimes terapêuticos mais racionais.

QUADRO 4.11

Critérios para diagnosticar a síndrome da secreção hormonal antidiurética inapropriada (SIADH)

1. Hiponatremia com hipo-osmolalidade do soro e de ECF correspondentes
2. Contínua excreção renal de sódio
3. Ausência de evidência clínica da depleção do volume de fluido ou sobrecarga, ou seja, turgor da pele e pressão sanguíneas normais ou ausência de edema
4. Osmolalidade da urina maior do que o apropriado para tonicidade concomitante (osmolalidade efetiva) do plasma, ou seja, urina não diluída ao máximo
5. Função renal normal
6. Função adrenal normal
7. Função tiroide normal

Infelizmente, o termo SIADH tende a ser usado universalmente para descrever qualquer hiponatremia dilucional aguda ou crônica. Fora em algumas causas de intoxicação aguda de água ou formas raras de hiponatremia crônica, o AVP plasmático é detectável na vasta maioria de pacientes com hiponatremia de qualquer causa. Além disto, os critérios usados no diagnóstico podem produzir anomalias, por exemplo, a hiponatremia dilucional crônica com osmostato redefinido (Fig. 4.10B) poderia se enquadrar nos critérios quando a osmolalidade do plasma estiver acima do novo limite para liberação do AVP, mas deixar de se enquadrar quando a osmolalidade do plasma cair abaixo deste limite, onde a urina maximamente diluída é excretada. O termo SIADH implica uma compreensão fisiológica quando existe muito pouco e trata-se de um diagnóstico que não indica um acompanhamento imediato ou prognóstico. A síndrome da secreção hormonal antidiurética inapropriada é um termo que deveria ser substituído com uma terminologia mais descritiva, por exemplo, hiponatremia dilucional crônica secundária a carcinoma de células pequenas do pulmão.

AVP no plasma
(pmol/L)

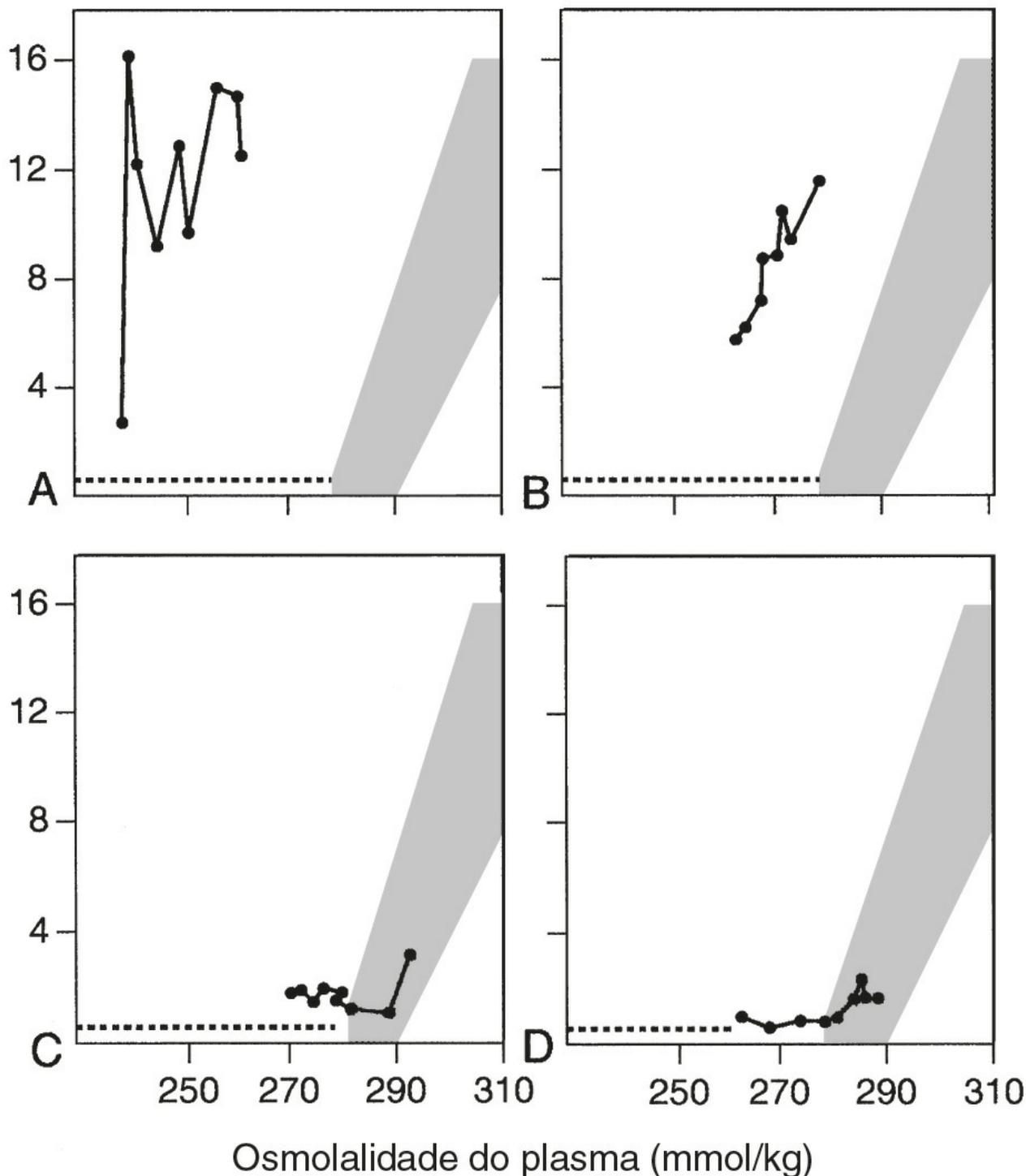


FIGURA 4.10 ■ Os quatro padrões de resposta da arginina vasopressina do plasma (AVP) às mudanças na osmolalidade plasmática induzidas por infusão salina hipertônica em pacientes com hiponatremia dilucional crônica. (A) Variação aleatória. (B) Redefinição do osmostato. (C) Constante liberação em nível baixo. (D) Antidiurese hipovasopressinêmica. As áreas sombreadas representam os limites da variação intersubjetiva à resposta normal. A linha pontilhada representa o limite da detecção das análises de AVP atuais. Dados de Zerve R L, Stropes L, Robertson G L. Função da vasopressina na síndrome de antidiurese inapropriada. *Annual Review of Medicine* 1980; 31:315-327.

Síndrome da anemia falciforme. A associação de células doentes e hiponatremia foi primeiro explorada por Flear e Singh em 1973, e tratou-se de uma tentativa de explorar de maneira crítica a premissa patofisiológica comum do vasto número de condições agrupadas sob a SIADH, assim como explicar a hiponatremia de pacientes gravemente doentes com condições tais como insuficiência cardíaca congestiva (CCF), cirrose ou infecções pulmonárias ou CNS graves. Uma hipótese era de que as células doentes vazam normalmente solutos não difusíveis, mas ganham sódio, levando à hiponatremia extracelular, mas mantendo a osmolalidade do soro. Esta combinação de eventos pode ser observada em pacientes extremamente doentes depois de cirurgias ou queimaduras graves, mas não foi detectada na vasta maioria de pacientes com hiponatremia crônica.

Entretanto, um tipo de síndrome da anemia falciforme que é mais relevante ao desenvolvimento da hiponatremia crônica é aquela que resulta da redução primária geral do índice celular osmótico através do aumento da perda ou reduzida produção. As células osmorreceptoras afetadas resultariam no controle de AVP em torno de um cenário menos osmótico – um osmótico redefinido (SIADH tipo B). Na prática, entretanto, é difícil distinguir entre uma perda primária de conteúdo celular osmótico (células doentes) ou uma perda secundária adaptativa em resposta à hiponatremia dilucional crônica. Como a SIADH, o termo “síndrome da anemia falciforme” deveria ser substituído por uma terminologia descritiva, por exemplo, “hiponatremia dilucional crônica secundária à infecção pulmonar”.

Hiponatremia com baixa carga osmótica

Uma causa pouco usual de hiponatremia que requer uma menção especial é aquela associada a baixa carga osmótica para a excreção renal. A potomania dos consumidores de cerveja é um exemplo desta condição. É causada pelo consumo de um grande volume de cerveja contendo quantidades muito baixas de eletrólitos, em conjunto com uma dieta pobre em proteínas e outros minerais. Diferente da inanição, em que o osmol como as cetonas e a ureia são geradas e excretadas na urina, a carga osmolal diária para em indivíduos em risco de potomania dos bebedores de cerveja pode ser extremamente baixa (<250 mmol/24h). Então, se a mínima osmolalidade da urina alcançável estiver normal em 50 mmol/kg, assim permitindo uma perda insensível de fluido, um consumo de mais de 6L desta cerveja em um período de 24 horas resultará na retenção de água independente da secreção ou reatividade do AVP. As bebedeiras podem resultar uma hiponatremia aguda, embora a apresentação mais usual seja de uma hiponatremia crônica severa, ocasionalmente com complicações por mudanças nos eletrólitos plasmáticos secundários à doença hepática alcoólica. A condição é incomum no Reino Unido, provavelmente por conta de o maior conteúdo mineral das cervejas tradicionais junto com a tradição de servir petiscos ricos em cloreto de sódio. Uma associação ao excesso de consumo de cidra (potomania dos bebedores de cidra) também já foi descrita, embora esta condição possa somente ocorrer em um indivíduo com capacidade de diluir urina normal se a cidra industrializada é consumida, em vez da cidra artesanal tradicional. A industrializada tem apenas o equivalente a 25% de suco de maçã, enquanto a artesanal tem 100% com o conteúdo mineral correspondente que fornece osmol não metabolizável excedido de 70 mmol/kg.

O conceito de potomania dos bebedores de cerveja como causa da hiponatremia dilucional se dá pelo desequilíbrio entre o consumo de fluido e a capacidade de excreção, independente da secreção e reatividade do AVP. Este conceito pode ter outros paralelos, por exemplo, nos pacientes idosos tratados com diurético Tiazida e com dietas de pouco conteúdo mineral, calorias adequadas e relativamente altas cargas de fluido – as chamadas dietas de “chá e torradas”. O diurético Tiazida bloqueia a reabsorção de sódio e cloreto no segmento cortical diluidor dos néfrons. Então, a capacidade produzir urina diluída ao máximo se desequilibra e uma dieta de “chá e torradas” concomitante pode resultar no desenvolvimento de uma hiponatremia dilucional severa.

Desperdício cerebral de sal

A associação da patologia cerebral, hiponatremia e incapacidade de reter sódio urinário é chamada desperdício cerebral de sal (CSW). O termo foi definido antes da descrição e compreensão da SIADH, em que também existe a hiponatremia e, durante o acesso livre à água ou após a infusão salina, uma contínua perda renal de sódio ocorre. Dados recentes têm tentado reconsiderar a perda renal primária de sódio em alguns pacientes com patologia cerebral. O excesso de peptídeo natriurético tem sido sugerido como um mecanismo. É preciso cuidado, entretanto, como muitos dos casos reportados invariavelmente descrevem uma hiponatremia euvolêmica e não hipovolêmica indistinguível da hiponatremia associada à SIADH. A diferenciação de CSW da SIADH irá tornar-se cada vez mais importante já que antagonistas AVPR2 seletivos (vaptan) tornam-se mais disponíveis e acessíveis (p. 52). Os Vaptans são contraindicados em casos de hiponatremia hipovolêmica.

Estudos laboratoriais da hiponatremia

A hiponatremia é, por definição, um diagnóstico laboratorial, mas a diferenciação entre a versão hipovolêmica ou hipervolêmica é altamente clínica, como na diferenciação entre a hiponatremia dilucional crônica e aguda.

A hiponatremia dilucional aguda pode constituir uma emergência médica, ainda que os exames laboratoriais sejam geralmente superficiais e incompletos. O diagnóstico se dá pelo histórico clínico de carga de água aguda sem evidência da diurese correspondente e rápida deterioração do estado mental, possivelmente em conjunto com sinais de edema cerebral. É muito importante confirmar a medição de sódio no soro, preferivelmente com uma amostra fresca, assegurando que a contaminação da amostra seja evitada. O exame laboratorial adicional mais importante é a medição da osmolalidade do soro, pois valida a medição de sódio no soro ou indica a extensão da brecha osmolal. A medição da osmolalidade urinária é supérflua, mesmo se uma amostra estiver disponível.

O estudo laboratorial da hiponatremia dilucional crônica serve predominantemente para confirmar o estado de retenção de água que deu origem à condição e para excluir causas metabólicas corrigíveis. O padrão de eletrólitos no soro de uma hiponatremia dilucional crônica irá normalmente revelar uma normocaliemia, uma hipocloremia de grau correspondente à hiponatremia. A concentração de ureia no soro é, em geral, baixa e é reduzida não apenas pela diluição, mas também por conta da reabsorção tubular reduzida. A concentração de ácido úrico também pode ser mais baixa devido a mudanças na função tubular, mas isto não é invariável, e a ação renal do ácido úrico pode estar diretamente afetada pela causa da hiponatremia, por exemplo, o diurético tiazida.

As medições urinárias podem ser um auxílio na confirmação de casos de hiponatremia dilucional crônica, mas pode também dar pistas equivocadas. A urina é concentrada de forma inapropriada, ou seja, está longe de estar maximamente diluída. Há uma crença amplamente difundida de que a osmolalidade da urina deve exceder a osmolalidade do soro no diagnóstico de um estado de retenção de água, mas este não é o caso. A concentração de urina depende tanto da água quanto do conteúdo osmolal. Um paciente anoréxico pode ter uma carga osmolal de apenas 400 mmol/24h para excretar, mas se o consumo de fluido é suficiente para produzir 2L de urina, então a concentração de urina geral em equilíbrio será de 200 mmol/kg. A concentração de urina em 220 mmol/kg produziria um equilíbrio de água positivo, mesmo que a urina seja hiposmolal ao plasma.

Uma das características mais marcantes da hiponatremia dilucional crônica, especialmente quando for claramente demonstrado que as concentrações de AVP no plasma estão brutalmente elevadas, é que os pacientes não formam urina maximamente concentrada. Os pacientes com hiponatremia dilucional crônica atingem novos estados estáveis e depois permanecem em equilíbrio de sódio e água. O limite da sede parece ser baixado para se equivaler à reduzida osmolalidade do plasma. Aumentos ou diminuições repentinas do consumo de fluido podem perturbar o estado estável até que outro seja alcançado. O mecanismo de adaptação renal está provavelmente relacionado à infrarregulação da expressão de AQP 2 nos dutos renais coletores em conjunto a uma redução no gradiente de concentração na medula renal.

A concentração de sódio na urina também pode ter valor diagnóstico para diferenciar a hiponatremia hipovolêmica, caso os sinais clínicos estejam ausentes ou levem a conclusões equivocadas. Novamente, algum cuidado é necessário, já que a hiponatremia dilucional crônica é classicamente associada à natriurese, que pode ser definida essencialmente como qualquer coisa, menos a máxima retenção sódica. Geralmente, quando o paciente está recebendo fluidos, a natriurese é muito marcada, com uma concentração de sódio na urina de > 100 mmol/L. Mas conforme um novo estado estável se aproxima, a excreção de sódio na urina cai, e quando o consumo de fluido e sódio é restringido, o sódio na urina pode diminuir até concentrações muito baixas (< 10 mmol/L), o que, então, indica que o déficit total de sódio corporal se desenvolveu secundariamente a uma natriurese induzida por um equilíbrio inicial de água positivo.

Quando a causa do estado de retenção de água não está clara, outros testes laboratoriais recomendados incluem os exames da função da tireoide e o exame curto de estimulação por tetracosactide. Há uma reconhecida, mas variável, associação da hiponatremia crônica com o hipotireoidismo, e, ocasionalmente, pacientes com insuficiência adrenal primária ou secundária se apresentam como nada mais específico do que uma hiponatremia dilucional crônica.

Como dito anteriormente, as medições da concentração de AVP no plasma não ajudam em nada no diagnóstico da hiponatremia dilucional crônica, mas podem ser úteis para determinar se a osmorregulação normal foi restaurada após o período do tratamento. Uma avaliação indireta do manejo da água através de um teste da carga de água pode também ser ocasionalmente usado para este propósito (Apêndice 4.2c).

Acompanhamento da hiponatremia

O acompanhamento da hiponatremia hipovolêmica é realizado primariamente com a restauração do volume de sangue e ECF ao normal e a correção do distúrbio subjacente. O acompanhamento da hiponatremia hipervolêmica se dá no tratamento do distúrbio subjacente e no uso de terapia diurética quando apropriado. O acompanhamento destas duas condições será abordado nas seções sobre deficiência e excesso de sódio.

O acompanhamento da hiponatremia euvolêmica ou dilucional criou uma controvérsia considerável nos últimos anos, que tem origem na morbidade e mortalidade da hiponatremia dilucional severa (sódio no soro ≤ 115 mmol/L) não corrigida, seja em sua natureza aguda ou crônica. Nos EUA, um regime de correção parcial da hiponatremia foi adotado no passado, que resultou em um aumento na concentração de sódio no soro dos pacientes até ~ 125 mmol/L. A taxa de aumento de sódio geralmente excedia o 0,5 mmol/L por hora e, geralmente, se multiplicava. Infelizmente, este regime foi tornando-se cada vez mais associado ao desenvolvimento de um distúrbio neurológico conhecido como mielinose central pontina (CPM), pontina e mielinose extrapontina ou síndrome de desmielinose osmótica. A sequência costumeira de eventos nestes casos é que o paciente apresenta clinicamente sintomas hiponatrêmicos, que podem ser amenos, como fraqueza e confusão, ou severos, como convulsões e coma. Durante a rápida correção da concentração de sódio no plasma, estes sintomas melhoram, mas, nos dias seguintes, a condição neurológica dos pacientes se deteriora e outros sintomas aparecem, incluindo distúrbios

comportamentais e convulsões, o que pode desencadear uma CPM completa, incluindo uma síndrome pseudobulbar e tetraplegia. Confusões posteriores sobre a origem desta condição continuaram a associar na literatura, embora sem substância, a CPM com a hiponatremia sem correção.

Acompanhamento recomendado da hiponatremia dilucional aguda sintomática. O maior perigo nesta doença é falhar em tratá-la prontamente. A restrição da água tem um papel coadjuvante, mas não pode ser usada isoladamente. O edema cerebral é a maior complicação e a aguda elevação do sódio no plasma usando uma infusão de cloreto de sódio 5% para produzir um aumento máximo de 12 mmol/L por 24 horas ou uma concentração de sódio no soro de aproximadamente 125 mmol/L (o que seja menor) é recomendado. Se a brecha osmolal existir, então a infusão deve aumentar a osmolalidade do soro até não mais do que 255 mmol/kg. Uma fórmula para calcular a sódio necessário está expressa no Apêndice 4.1g. Taxas de curto prazo de infusão resultando em um aumento de sódio no soro até 5 mmol/L por hora têm sido usadas com sucesso em pacientes agudamente sintomáticos, com dramáticas melhoras clínicas e sem sequelas de longo prazo. Uma simples regra geral para pacientes com características iguais àquelas descritas na definição de hiponatremia aguda e com sintomas é de que se deve equalizar a taxa de correção com a taxa presumida no surgimento da doença. Diuréticos como a furosemida ou manitol podem ser benéficos, mas lhes falta o controle preciso concedido pela infusão salina hipertônica e, quando usados em combinação com a última, pode tornar o controle da taxa de correção mais difícil.

Acompanhamento recomendado para a hiponatremia dilucional crônica. Os pilares do acompanhamento da hiponatremia dilucional crônica são prevenir mais quedas na concentração de sódio no plasma, tratar qualquer condição subjacente, aliviar quaisquer sintomas atribuíveis à hiponatremia e evitar quaisquer complicações terapêuticas. Muitos pacientes que estão estáveis com hiponatremia moderada não necessitam de tratamento específico. Para aquele em risco de sofrer mais quedas de sódio no plasma, a água deve ser restrita a um grau suficiente para induzir um equilíbrio de água negativo (geralmente 500-800mL de água por 24 horas). A restrição de água aumentará a concentração de sódio no plasma em qualquer um, mas a taxa de crescimento pode ser muito lenta e, se existir algum grau de depleção de sódio, um aumento no sódio no plasma só será alcançado à custa da contração no volume de ECF e uma deterioração potencial na função renal. Certos pacientes não podem tolerar a restrição de fluidos e, nestes casos, até pouco tempo, o tratamento com tetraciclina demeclociclina (DMC) era considerado. Antagonistas receptores de arginina vasopressina (coletivamente chamados de “vaptans”) agora estão disponíveis comercialmente. O Tolvaptan é um antagonista de vasopressina V₂-receptor com uma afinidade para o V₂-receptor maior do que a arginina vasopressina natural. O tratamento da hiponatremia dilucional crônica começa com uma dose oral única de 15 mg e pode ser aumentada para uma dose única diária de 60 mg, dependendo da resposta. Uma monitoração regular de eletrólitos do soro e da função renal é altamente recomendada. O Tolvaptan não deveria ser usado no tratamento da hiponatremia dilucional aguda, que requer infusão salina hipertônica. A introdução de antagonistas seletivos AVPR2 tornou obsoletos os antigos tratamentos com DMC ou lítio.

Em casos raros, em que a hiponatremia severa crônica produz sintomas neurológicos, pode ser considerado prudente aumentar a concentração de sódio no plasma agudamente com solução salina hipertônica. Se esta opção for considerada, a taxa da infusão deve ser controlada muito cuidadosamente com monitoramento frequente de sódio no soro. Como no acompanhamento da hiponatremia aguda, se recomenda que o sódio no soro seja aumentado a uma concentração não maior do que 125 mmol/L por este método. Neste caso, entretanto, a taxa da infusão poderia produzir uma mudança no sódio no soro de não mais do que 0,5 mmol/L por hora para minimizar o risco de se desenvolver uma CPM: isto ocorre em contraste com o tratamento de hiponatremia sintomática aguda, em que a taxa recomendada de 24 horas e a máxima concentração são as mesmas, mas a taxa máxima para pequenos períodos pode ser muito mais rápida – até 5 mmol/L por hora.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO POTÁSSIO

O potássio é predominantemente um cátion intracelular, mas distúrbios no metabolismo do potássio são geralmente identificados por medições do potássio extracelular. Mudanças dramáticas na concentração de potássio no plasma podem ocorrer como resultado de alterações transcelulares sem necessariamente nenhuma alteração no potássio total do corpo. Os distúrbios clínicos são, portanto, classificados com base na concentração de potássio no soro, em vez da depleção ou excesso de potássio.

Hipocaliemia

A definição de hipocaliemia não é rigorosa, mas concentrações persistentes de potássio no soro <3,4 mmol/L (plasma 3,1 mmol/L) requerem mais estudos. Os efeitos clínicos imediatos da hipocaliemia se dão na função neuronal e muscular: eles resultam de um aumento na razão da concentração intracelular e extracelular de potássio. Além disto, a hipocaliemia, quando

associada a uma severa depleção de potássio, afeta a função de vários sistemas de órgãos. O [Quadro 4.12](#) lista os possíveis efeitos clínicos da hipocaliemia.

QUADRO 4.12

Os efeitos clínicos da hipocaliemia

Cardiovascular

- Mudanças eletrocardiográficas – segmento ST deprimido, ondas T invertidas, ondas U proeminentes
- Arritmias
- Potenciação da intoxicação digitálica
- Hipotensão
- Necrose miocárdica

Neuromuscular

- Fraqueza, paralisia flácida
- Dor, sensibilidade, câimbras
- Tetania
- Rabdomiólise

Neuropsiquiátrica

- Letargia, apatia, depressão
- Perda aguda de memória, desorientação, confusão

Renal

- Poliúria
- Retenção de sódio
- Aumento na amoniogênese renal
- Alcalose metabólica

Gaстрintestinal

- Motilidade menor (prisão de ventre, íleo paralítico)
- Menor secreção de ácido gástrico

Endócrina

- Aumento na secreção de renina
- Diminuição na secreção de aldosterona
- Diminuição na secreção de insulina

Causas da hipocaliemia

A hipocaliemia pode ser causada pela redistribuição de potássio (*in vitro* ou *in vivo*), consumo inadequado ou perda excessiva (renal ou extrarrenal).

Hipocaliemia por redistribuição *in vitro*. Esta forma de hipocaliemia, às vezes chamada de hipocaliemia espúria, foi descrita em associação a duas situações clínicas ([Quadro 4.13](#)). Primeiro, pode ocorrer em pacientes com leucemia e contagens de glóbulos brancos (WBC); se o sangue é coletado e deixado em temperatura ambiente sem separação, o WBC adquire potássio extracelular. A segunda situação na qual este fenômeno pode ocorrer é se o sangue é coletado de um paciente diabético que recebeu insulina intravenosa minutos antes da flebotomia; os eritrócitos adquirem potássio extracelular e, se o sangue for exposto à temperatura ambiente sem separação por duas horas antes da análise, a concentração de potássio no soro diminuirá.

Hipocaliemia por redistribuição *in vivo*. As maiores causas de mudança transcelular de potássio *in vivo* estão demonstradas no [Quadro 4.13](#). Tanto a alcalose e a concentração de bicarbonato no plasma aumentada sem alcalose induzirão um aumento na captura celular de potássio, como faz a insulina endógena ou exógena. As catecolaminas e os agonistas β -adrenérgicos como a adrenalina (epinefrina), salbutamol e feneterol podem promover uma captura celular de potássio, e muitos pacientes hospitalizados com emergências médicas podem ter significativa, mas transitória, hipocaliemia, provavelmente secundária à liberação endógena de catecolamine. Substâncias tóxicas como o tolueno (presentes em algumas formas de inalar cola) e a ingestão de sais de bário solúveis (como carbonato de bário, que é usado em esmaltes de cerâmica, mas ocasionalmente confundidos com farinha de cozinhar) foram associados à redistribuição na hipocaliemia. Deve ser notado que os sais de bário usados como contraste em exames radiológicos não são solúveis em água e não têm riscos de toxicidade.

QUADRO 4.13

Causas da redistribuição de hipocaliemia

Redistribuição *in vitro*

- Captação de glóbulos brancos (p. ex., na leucemia)
- Captação de eritrócitos após administração *in vivo* de insulina

Redistribuição *in vivo*

- Alcalose
- Aumento do bicarbonato no plasma
- Administração de insulina
- Agonistas β -adrenérgicos
- Químicos tóxicos (tolueno, sais de bário)
- Paralisia periódica hipocalêmica

Paralisia periódica hipocalêmica. Esse tipo de paralisia periódica ocorre em duas formas.

A paralisia periódica hipocalêmica familiar (FHPP) é uma condição rara autossômica dominante encontrada na maioria das vezes em homens caucasianos (razão homem/mulher de 3:1 pela reduzida penetração e expressão em mulheres). Ela é caracterizada por ataques de paralisia flácida que afetam os membros e o tronco, mas raramente os músculos faciais e respiratórios; os ataques comumente começam à noite e os pacientes apresentam fraqueza ou paralisia ao despertar. Eles podem durar até 24 horas e outras manifestações agudas de hipocaliemia, como arritmias cardíacas, podem também estar presentes. A remissão espontânea ocorre com o restabelecimento da normocaliemia. Os ataques podem começar na infância, mas, normalmente, o surgimento pode ser atrasado até a segunda década de vida. A periodicidade dos ataques é extremamente variável nos pacientes, com intervalos diários ou até anuais (a média é de a cada quatro ou seis semanas). Os ataques podem ser provocados por exercícios seguidos de descanso, alto consumo de carboidratos, uma infusão de glicose e insulina, alto consumo de sódio, adrenalina, administração de glucagon e hipotermia. O total de potássio corpóreo permanece sem modificações durante o ataque, mas se move rapidamente do espaço extracelular para o músculo. As mutações em três genes separados estão agora implicadas. As mutações mais comuns são encontradas no gene que codifica a α -subunidade do canal de cálcio voltaico da musculatura esquelética (CACNA1S), que caracteriza a maioria dos casos. Também estão descritas mutações no gene que codifica a α -subunidade do canal de sódio voltaico da musculatura esquelética (SCN4A) e a α -subunidade do canal de potássio voltaico da musculatura esquelética (KCNE3).

O acompanhamento da FHPP é similar ao dispensado em qualquer outro tipo de hipocaliemia (a seguir), tanto com suplementos orais de potássio (até 120 mmol/dia) quanto, se necessário, administração venosa, embora um cuidado particular deve ser tomado para que evitar soluções contendo glicose. Monitorar o potássio no soro é importante após o ataque para assegurar que uma retomada da hipercaliemia não aconteça. A profilaxia contra os ataques inclui uma dieta baixa em carboidratos, suplementos de potássio e uma administração diária de espironolactona (100-200 mg), mas, provavelmente, mais efetiva é a administração diária de acetazolamida (250-750 mg), embora possa ser contraindicada para pacientes com mutações SCN4A.

A paralisia periódica hipocalêmica com hipertiroidismo (THPP) é uma condição que ocorre primariamente em indivíduos chineses e japoneses, incluindo caucasianos e pessoas afrodescendentes. A preponderância masculina é ainda mais marcada do que na paralisia periódica hipocalêmica familiar (FHPP) (20:1) e a idade para o surgimento é mais tarde (geralmente na terceira década de vida). Ligações com mutações no gene KCN3 estão descritas, mas não em populações chinesas, às quais foram estabelecidas ligações com mutações em CACNA1S.

A apresentação clínica do THPP é indistinguível da forma familiar, mas a doença desaparece completamente quando o paciente se torna eutiroide.

Causas externas da depleção de potássio. O [Quadro 4.14](#) lista as causas da depleção extrarrenal de potássio.

A hipocaliemia somente por uma dieta baixa em potássio é rara. A conservação renal pode reduzir o potássio na urina em indivíduos normais até <5 mmol/L, de modo que se não houver uma poliúria severa, um período introdutório considerável é necessário antes que uma hipocaliemia aparente se desenvolva. A anorexia nervosa por acelerar o surgimento desta deficiência clinicamente significativa (p. 56), pelo vômito associado a ela. Uma causa interessante da hipocaliemia é observada ocasionalmente quando pacientes com anemia severa são tratados com hematínicos, o que resulta em um aumento considerável e rápido na contagem de reticulócitos. Já se especulou que, em certos pacientes, o grau de hipocaliemia que se desenvolve pode induzir a morte cardiovascular.

QUADRO 4.14

Causas de hipocaliemia devido à depleção extrarrenal de potássio

Consumo inadequado

- Jejum
 - Anorexia
 - Durante a rápida síntese de células

Perda aumentada

- Suor excessivo

- Gastrintestinal
 - Fístula
 - Diarreia
 - Troca de cátion
 - Geofagia

O suor excessivo é uma causa potencial de hipocaliemia. O suor tem uma concentração de potássio relativamente pequena (normalmente <10 mmol/L), mas indivíduos que são submetidos a exercícios físicos severos em climas quentes, ou que se exercitam vigorosamente em saunas, podem perder volumes consideráveis de suor (até 12L em um dia). Pessoas que estejam passando por estas provações devem estar conscientes deste potencial de severa depleção de sódio sem necessariamente ser compensado com uma depleção de potássio associada.

As causas mais comuns de depleção extrarrenal de potássio são aquelas que envolvem a perda de fluido gastrintestinal rico em potássio, em particular na diarreia. A água das fezes é rica em potássio, com concentrações de até 90 mmol/L, embora o volume diário normal de água perdida por esta via resulte em perda de potássio das fezes de <10 mmol/24h. A diarreia por qualquer causa resulta no aumento do peso fecal e índice de fluido, de forma que a diarreia severa pode levar a volumes de fezes de até 2L/24h. Embora a concentração de potássio na água de fezes tenda a diminuir conforme o volume aumenta, há uma limitada capacidade no colón para a bomba de sódio/potássio. Assim, as perdas diárias de potássio durante a diarreia severa podem exceder 100 mmol. Como a água de fezes contém concentrações significativas de bicarbonato, a diarreia é frequentemente acompanhada de uma acidose metabólica com hiperclorémia. Assim, causas comuns de diarreia, como as causas bacterianas, a doença inflamatória intestinal e a diarreia associada a síndromes de má absorção, assim como causas menos comuns, como a Síndrome da Diarreia Aquosa Hipocaliemia Acloridria (WDHA) – devido à secreção de peptídeo intestinal (VIPoma) pelo adenoma pancreático – estão tipicamente associados à acidose metabólica. Certas causas de diarreia, entretanto, como a diarreia com perda de cloreto, a síndrome Zollinger-Ellison (gastrinoma) e abuso de laxantes, estão associadas à alcalose metabólica. Tipicamente, estas condições estão associadas à hipocaliemia por conta da perda associada renal de potássio, não gastrintestinal. O adenoma viloso do reto resulta na perda de grandes volumes de muco, por vezes rico em sódio, potássio e cloreto. A associação acidobásica pode, assim, ser variável dependendo das perdas predominantes e reposição.

O potássio pode ser perdido no trato gastrintestinal como resultado da utilização de resinas da troca de cátions, como o sulfonato sódio de poliestireno (Resonium A). Este material é usado primariamente para tratar a hipercaliemia clinicamente substancial. A geofagia (comer terra) pode, sob certas condições, resultar no desenvolvimento da hipocaliemia, já que a argila do solo pode vincular potássio nas entranhas, que, então, passa às fezes e se perde do corpo.

Causas renais de depleção do potássio. A classificação de depleção renal de potássio adotada aqui é baseada no distúrbio associado acidobásico.

Acidose renal hipocalêmica. As causas da acidose renal hipocalêmica com normotensão estão resumidas no [Quadro 4.15](#). A acidose, com perda renal de potássio, hipocaliemia e hiperclorémia, é encontrada tanto na acidose tubular renal (RTA) distal (tipo 1) quanto proximal (tipo 2), assim como na RTA induzida pelo inibidor de anidrase carbônica, a acetazolamida.

QUADRO 4.15

Causas da hipocaliemia renal, classificada pelo distúrbio associado acidobásico

Acidose renal hipocalêmica

- Acidose tubular renal
 - Distal (tipo 1)
 - Proximal (tipo 2)
 - Inibidor de anidrase carbônico
- Desvio do trato urinário
 - Ureterossigmoidostomia
 - Canal do cólon
 - Desvio continente do cólon
- Cetoacidose diabética

Alcalose renal hipocalêmica com normotensão

- Perda de fluido gástrico (depleção de cloreto)
- Diuréticos (depleção de cloreto)
- Diarreia congênita com depleção de cloreto
- Fibrose cística
- Síndrome de Bartter
- Síndrome de Gitelman

Alcalose renal hipocalêmica com hipertensão

- Hiperaldosteronismo primário
- Hiperaldosteronismo secundário
- Hiperaldosteronismo familiar tipos FH-1, FH-2, FH-3
- Excesso glicocorticoide
- Atividade exógena mineralocorticoide
 - Hiperplasia adrenal congênita
 - Deficiência de 11 β -hidroxilase
 - Deficiência de 17 α -hidroxilase
 - Pseudo-hiperaldoesteronismo
 - Síndrome de Liddle
 - Aparente excesso de mineralocorticoide

Hipocaliemia renal sem distúrbio acidobásico específico

- Relacionado a drogas
 - Penicilina
 - Cisplatina
 - Aminoglicosídeos
- Leucemia
 - Leucemia mielomonocítica com lisozimuria
- Pós-relaxamento de obstrução do trato urinário
- Fase diurética da lesão de rins aguda
- Depleção de magnésio

A necessidade de desviar a urina da bexiga, como pode ocorrer após a capacidade severamente desequilibrada devido à fibrose ou após uma cistectomia por carcinoma, se apresenta ao cirurgião em quatro opções:

1. Trazer os ureteres à superfície da pele (ureterostomia cutânea), que é raramente realizado, exceto temporariamente em crianças: a operação irá geralmente resultar em dois estômatos – se os dois rins estiverem funcionando – que são incontinentes e requerem um reservatório externo para coleção. Além disto, a obstrução devido ao estreitamento é uma complicação frequente.
2. A transplantação dos ureteres ao cólon sigmoide intacto (ureterossigmoidostomia) era a operação de desvio original envolvendo o trato gastrointestinal e ainda é, ocasionalmente, realizada quando existem objeções médicas ou religiosas no desenho de uma saída alternativa: a urina passa através das fezes via reto e ânus. Potencialmente, a ureterossigmoidostomia está associada a complicações metabólicas significativas (a seguir).
3. Os desvios mais comuns realizados atualmente utilizam um segmento isolado do intestino para formar um canal até a superfície cutânea, que requer uma bolsa de estoma e uma bexiga construída com uma válvula para manter a continência.
4. Finalmente, se parte suficiente da bexiga pode ser salva, então a parede pode ser aumentada com segmentos abertos do intestino (cistoplastia de aumento).

Para entender as potenciais complicações metabólicas do potássio e outros eletrólitos que podem surgir de tais procedimentos, é necessário saber detalhadamente como o intestino realiza a absorção de fluidos e eletrólitos. O jejuno normalmente absorve rapidamente os fluidos e eletrólitos, mas os componentes eletrolíticos, incluindo o potássio, serão absorvidos somente se houver um gradiente de concentração favorável; se o gradiente for revertido, então a secreção de eletrólitos ao lúmen pode ocorrer. No íleo normal, a absorção ativa de sódio é realizada pelo cotransporte de sódio e cloreto, que ocorre em conjunto com a excreção de bicarbonato; o transporte de potássio é passivo. No cólon normal, há uma mistura de absorção de sódio eletrogênico com absorção passiva de cloreto, junto com o cotransporte de sódio e cloreto em paralelo à excreção de bicarbonato, como acontece no íleo. Entretanto, o potássio é ativamente secretado no lúmen até que a concentração cresce até aproximadamente 20-30 mmol/L.

Como se pode prever, se a parede intestinal é exposta à urina, a prevalência de complicações metabólicas devido à redistribuição de eletrólitos estará baseada na superfície exposta do intestino, na duração do contato e no tipo de parede intestinal exposta. A dieta e o consumo de fluido alteram os componentes urinários e suas concentrações, que podem influenciar o transporte passivo e a secreção ativa limitada pela concentração. Qualquer doença renal associada pode ter um efeito metabólico direto. Assim, previsões em pacientes individuais podem ser difíceis, mas, em geral, as ureterossigmoidostomias têm a maior taxa de complicações, enquanto outras técnicas apresentam taxas mais baixas. Os desvios envolvendo o cólon sigmoide resultam na perda de bicarbonato e podem resultar na perda de potássio, dependendo da concentração de potássio na urina entrando no cólon. Assim, existe um potencial para o desenvolvimento de acidose hiperclorêmica significativa com hipocaliemia.

Os desvios envolvendo segmentos ileos geralmente têm uma baixa taxa de complicações e, embora a acidose hiperclorêmica possa ocorrer, a hipocaliemia é rara. Os desvios através de segmentos jejunais são mencionados aqui por uma questão de abrangência, mas o seu potencial efeito no potássio é bem diferente. As complicações incluem a depleção de sódio, cloreto e bicarbonato, com hipercaliemia. Por esta razão, os segmentos jejunais são raramente usados para o desvio urinário.

A cetoacidose diabética está associada à depleção severa de potássio, mas os pacientes estão geralmente hipercalêmicos ou normocalêmicos na apresentação; se a hipocaliemia estiver presente, ela é associada à depleção extrema de potássio.

Alcalose renal hipocaliêmica. A depleção de potássio com hipocaliemia e alcalose metabólica pode ser posteriormente classificada nas condições normotensas e hipertensas.

As causas da alcalose renal hipocaliêmica estão resumidas no [Quadro 4.15](#). A perda de fluido gástrico através de vômito prolongado ou a drenagem de fluido via aspiração nasogástrica resulta na alcalose hipoclorêmica com excreção de bicarbonato e potássio. A depleção associada de cloreto resulta na secreção aumentada de potássio pelo túbulo distal (veja Alcalose não respiratória, [Cap. 5](#), p. 82).

Os diuréticos que agem primariamente no cólon ascendente das alças de Henle (furosemida, ácido etacrínico) ou nos dutos coletores distais (tiazidas, cloralidona) podem resultar na depleção de cloreto, o que pode posteriormente aumentar a perda de potássio urinário induzida diretamente por diuréticos. O abuso no uso de laxantes é comumente associado à alcalose metabólica e desperdício renal de cloreto; pode também estar associada ao simultâneo, mas imperceptível, abuso no uso de diuréticos ou vômitos autoinduzidos.

A diarreia congênita com perda de cloreto é uma doença rara na qual a absorção de cloreto pelo íleo é defeituosa. Os pacientes apresentam na primeira década de vida uma diarreia aquosa e alcalose metabólica. O diagnóstico é feito a partir da associação de hipocloremia (cloreto no soro geralmente <90 mmol/L), alcalose, baixa concentração de cloreto na urina (<20 mmol/L), mas uma alta concentração de cloreto na água fecal (130-147 mmol/L). Um quadro clínico similar é observado em pacientes com síndrome Zollinger-Ellison e com a rara doença mastocitose sistêmica secundária à leucemia basofílica; na última, há uma hipersecreção de fluido gástrico devido à liberação histamínica, com diarreia, perda intestinal de cloreto e perda renal secundária de potássio.

Raramente, a fibrose cística (CF) pode resultar em hipocaliemia em associação a alcalose hipoclorêmica por conta da alta concentração de cloreto no suor nestes casos.

A síndrome de Bartter, uma condição autossômica recessiva, se apresenta com alcalose hipocaliêmica em associação a hiperaldosteronismo hiper-reninêmico. Ocorre um desperdício renal de potássio e cloreto, mas os pacientes são resistentes aos efeitos pressores da angiotensina II e, portanto, são normotensos e levemente hipotensos. Os pacientes apresentam na infância problemas de crescimento, hipocaliemia inexplicável e, ocasionalmente, desequilíbrio renal. A biópsia renal tipicamente revela a hiperplasia do aparato justaglomerular. Ocasionalmente, a apresentação é atrasada até a vida adulta, quando o maior diagnóstico diferencial é de abuso de diuréticos.

A síndrome de Bartter é causada pela perda de mutações funcionais em um dos genes que codificam três proteínas de transporte localizadas nas células epiteliais da parte grossa ascendente das Alças de Henle – respectivamente, o cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC2), o canal secretor de potássio (ROMK1), ambos localizados na membrana apical e no canal de cloreto basolateral (CLC-K6). Variações na expressão fenotípica da síndrome de Bartter foram explicadas pela associação a mutações específicas nas proteínas transportadoras. Por exemplo, a apresentação prematura, a hipercalcúria associada e habilidade desequilibrada de concentrar urina estão tipicamente associadas a proteínas transportadoras apicais, enquanto a apresentação tardia e a excreção normal de cálcio na urina estão associadas a mutações de CLC-K6.

A síndrome de Gitelman é uma condição autossômica recessiva que se apresenta com alcalose hipocaliêmica, mas, diferente da síndrome de Bartter, está associada à hipomagnesemia e hipocalciúria. A síndrome de Gitelman é causada pela perda de mutações funcionais no gene que codifica o cotransportador sensível à tiazida $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (NCCT), situado nos túbulos renais distais. Este distúrbio pode ser assintomático na infância e depois, na vida adulta, apresentar-se com fraqueza, fadiga, parestesia e, raramente, tetania.

Uma classificação detalhada das condições que causam alcalose renal hipocaliêmica com hipertensão é fornecida neste capítulo ([Quadro 4.4](#), p. 38), mas estão resumidas no [Quadro 4.15](#).

A associação da alcalose hipocalêmica com hipertensão ocorre devido ao excesso funcional mineralocorticoide, que resulta da retenção de sódio e desperdício de potássio pelo túbulo distal com excreção ácida. O excesso de produção de aldosterona pode ser primário (hiporreninêmico) devido à adenoma, hiperplasia ou, raramente, carcinoma da zona glomerular do córtex adrenal ([Cap. 18](#)). Três formas de hiperaldosteronismo familiar estão atualmente descritas. O hiperaldosteronismo familiar tipo I (FH-1), uma rara doença autossômica dominante, é também conhecido como hiperaldosteronismo glicocorticoide suprimível. Ocorre devido à recombinação genética, que resulta na incorporação da região reativa ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) à sintase da aldosterona (mutação híbrida do gene CYP11B1/CYP11B2). A FH-II não é suprimível dos glicocorticoides, é cinco vezes mais prevalente do que a FH-I e é clinicamente indistinguível do hiperaldosteronismo primário esporádico aparente. Estudos familiares revelam uma ligação no cromossomo 7p22. Os genes candidatos envolvidos no controle do ciclo celular estão implicados, já que a hiperplasia adrenal e os adenomas adrenais são comuns em pacientes com FH-II. O FH-III, que também não é suprimível por glicocorticoides, foi descrito em uma única

família afetada em que três membros tinham hipertensão, hiperaldosteronismo e altas concentrações no plasma de esteroides híbridos 18-hidrocortisol e 18-oxocortisol. Somente a adrenalectomia bilateral podia normalizar a pressão sanguínea.

O hiperaldosteronismo secundário (hiper-reninêmico) com hipertensão é observado em pacientes com hipertensão acelerada (maligna) e estenose arterial renal. Os tumores que produzem renina, como o benigno hemangiopericitoma do aparato justaglomerular, são causas raras de hiperaldosteronismo hiper-reninêmico.

O cortisol possui apenas atividade mineralocorticoide débil, mas quando as concentrações no plasma estão suficientemente elevadas, resulta em efeito mineralocorticoide. A síndrome de Cushing, a síndrome ectópica ACTH e a administração de glicocorticoide exógena com a atividade mineralocorticoide podem resultar em uma alcalose hipocaliêmica e hipertensão.

Duas formas de hiperplasia adrenal congênita, a deficiência de 11β -hidroxilase e de 17α -hidroxilase, resultam no excesso de produção de deoxicorticosterona (DOC), que tem ação mineralocorticoide.

O pseudo-hiperaldoesteronismo pode-se apresentar de duas formas. A síndrome de Liddle é uma rara doença autossômica dominante que lembra clinicamente o hiperaldosteronismo primário, mas em que a aldosterona e a renina estão suprimidas. O surgimento da hipertensão e da hipocaliemia normalmente ocorre na infância, mas mesmo em uma única família, a penetração pode ser extremamente variável. A doença é causada por mutação no gene que codifica o canal de sódio epitelial do duto coletor sensível à amilorida (ENaC) que resulta em um canal “aberto”, desregulado pelo receptor mineralocorticoide (em comparação às mutações funcionais que causam o pseudo-hipoaldosteronismo de tipo 1, p. 36).

O aparente excesso mineralocorticoide foi descrito em crianças e, como na síndrome de Liddle, há hipoaldosteronismo hiporreninêmico, mas diferente da síndrome de Liddle, os pacientes são reativos à espironolactona. Esta rara doença autossômica recessiva é causada por uma atividade desequilibrada da enzima 11β -hidroxiesteroide desidrogenase (11β -HSD) devido a mutações no gene HSD11B2. Esta enzima normalmente desativa o cortisol nos rins através da conversão à cortisona (p. 29). O receptor mineralocorticoide tem uma igual afinidade pelo cortisol e seletividade pela ingestão excessiva de ácido glicirrínico, encontrado na raiz natural de alcaçuz, e também de ácido glicirrínico, o componente ativo da droga péptica da úlcera carbenoxolona.

Hipocaliemia renal sem distúrbio acidobásico específico. Resta um grupo variado de doenças que resultam na perda renal de potássio, mas sem um distúrbio acidobásico específico: estas doenças estão resumidas no [Quadro 4.15](#).

Alguns medicamentos podem resultar na perda renal de potássio. As penicilinas, especialmente aquelas administradas em grandes quantidades molares, como, por exemplo, a carbenicilina, são excretadas em forma aniônica na urina e estão associadas à caliurese. Tanto a cisplatina quanto o grupo aminoglicosídeo de antibióticos já foram associados à hipocaliemia, provavelmente em função da depleção associada de magnésio (a seguir).

A leucemia mielomonocítica aguda está associada à perda renal de potássio especialmente em associação à excreção renal de lisozima liberada das células leucêmicas.

Tanto a fase diurética da lesão aguda dos rins quanto o subsequente relaxamento da obstrução do trato urinário podem resultar em equilíbrio negativo de potássio com hipocaliemia associada.

Finalmente, há uma crescente evidência de que a depleção de magnésio, seja qual for a etiologia, está associada a um aumento da perda renal de potássio. A deficiência intracelular de magnésio afeta a excreção de potássio ao reduzir proximamente a atividade Na^+,K^+ -ATPase no nefrônio, assim aumentando a liberação de sódio distal e a secreção de potássio. Além disto, a deficiência de magnésio reduz a inibição dependente de magnésio dos canais ROMK nas células do duto coletor principal, que também aumenta a secreção de potássio. Em pacientes que sofreram tanto a depleção de potássio quanto de magnésio, a suplementação de potássio não resultará na correção da hipocaliemia, a menos que o magnésio também seja suplementado.

Estudo laboratorial da hipocaliemia

Na maioria dos pacientes que apresentam hipocaliemia, a causa está clara pelo histórico clínico. O papel do laboratório é, portanto, fornecer um serviço de monitoramento de potássio no soro e nenhum outro exame é requerido. Entretanto, conforme a ocasião, pacientes que apresentam uma hipocaliemia inexplicável, consistente e severa, se tornam um desafio diagnóstico considerável.

A primeira etapa na diferenciação da causa da hipocaliemia é assegurar que o potássio no soro reflete verdadeiramente a concentração *in vivo* e não devido à redistribuição *in vitro* ([Quadro 4.13](#)). Uma amostra fresca de sangue deve ser obtida para imediata separação e medição das concentrações de sódio e potássio e, ao mesmo tempo, a função renal deve ser avaliada pela medição de ureia no soro ou concentração da creatinina (ou ambas). O magnésio deve ser medido para excluir a depleção concomitante de magnésio. Se possível, o sangue também deve ser obtido para a avaliação do *status* acidobásico. O histórico clínico, incluindo um histórico da medicação passada e presente, é essencial. O próximo passo no estudo laboratorial é diferenciar as causas renais e extrarrenais da hipocaliemia através da medição do potássio na urina. A definição da

conservação renal de potássio não é absoluta, mas, na presença da hipocaliemia, uma excreção de 24 horas de potássio de <15 mmol e uma razão aleatória de potássio/creatinina de <1,5 mmol/mmol fornecem uma evidência contundente de perda extrarrenal. O gradiente de potássio extrarrenal (TTKG) pode também ser utilizado. O TTKG é calculado pela divisão da concentração de potássio na urina/soro pela razão de osmolalidade da urina/soro (Apêndice 4.1h). Espera-se que a TTKG na conservação renal do potássio seja de <2.

Quando o potássio não pode ser mantido pelos rins, a presença de acidose metabólica pode sugerir umas das causas listadas no **Quadro 4.14** subacidose renal hipocalêmica, embora a maioria de tais condições, exceto certas RTAs, devam ser aparentes pelo histórico clínico.

A hipocaliemia com alcalose metabólica pode ser posteriormente diferenciada pela medição do cloreto na urina. Novamente, não estão disponíveis critérios absolutos, mas um aleatório cloreto na urina de <20 mmol/L (ou, com poliúria, 2 mmol/mmol creatinina) indica retenção renal de cloreto e sugere uma depleção de cloreto. Estas condições listadas no **Quadro 4.15** como agentes da depleção de cloreto incluem certas situações que frequentemente representam um desafio diagnóstico, como abuso de diuréticos e vômito oculto. Se a concentração de cloreto na urina excede 20 mmol/L, então a síndrome de Bartter, de Gitelman e o abuso de diuréticos (com recente ingestão de diurético) deveria ser considerada; na presença da hipertensão, estas condições associadas a excesso de glicocorticoides ou mineralocorticoides deveriam ser consideradas, embora deva-se recordar que a hipertensão é comum, mas a hipertensão induzida por mineralocorticoides, não. (Para um estudo completo dos estados de excesso de glicocorticoides e mineralocorticoides, Caps. 18 e 38). Um cuidado particular deve ser tomado quando se interpretar as concentrações de eletrólitos na urina em estados hipocalêmicos. Como mencionado anteriormente, a concentração de potássio e cloreto podem ser reduzidas se a poliúria secundária à hipocaliemia estiver presente. Portanto, pode ser necessário expressar as concentrações em termos de creatinina ou alguma outra medição da concentração de urina. A excreção ou retenção de eletrólitos pode depender do tempo; por exemplo, os diuréticos podem induzir uma caliurese e cloroese após a ingestão, que é revertida entre as doses a uma caliurese com retenção de cloreto. Se parar o diurético, com cloreto subsequente, mas sem reposição de potássio, induz à conservação de potássio na urina, isto significa que há perda extrarrenal de potássio. Além disto, duas condições ou mais podem coexistir, por exemplo, anorexia e vômito, abuso de laxantes e de diuréticos. Finalmente, a depleção severa de potássio pode por si só induzir um desperdício renal de cloreto e, portanto, uma potencial perda extrarrenal de potássio pode resultar em um desperdício renal de potássio.

Acompanhamento da hipocaliemia

A decisão de tratar a hipocaliemia dependerá da severidade da condição, da presença de sintomas, particularmente fraqueza muscular, da evidência eletrocardiográfica dos efeitos cardiovasculares e de terapias concomitantes, por exemplo, com glicosídeos cardíacos, que aumentam a sensibilidade cardíaca à hipocaliemia.

A magnitude de qualquer déficit de potássio só pode ser estimada. Para a hipocaliemia associada a déficit e com redistribuição, um guia aproximado é de que o potássio no soro de 3,0 mmol/L equaliza com um déficit total corpóreo de 300 mmol e um potássio no soro de 2,0 mmol/L, com um déficit total de 700-800 mmol.

A menos que a hipocaliemia seja severa e possa ter risco de morte (potássio no soro <2,5 mmol/L), em geral, a substituição oral é recomendada. Embora alguns sucos de fruta tenham relativamente altas concentrações de potássio, os volumes requeridos para fornecer potássio suficiente para a substituição podem ser impraticáveis (**Tabela 4.6**). Os sais de potássio estão disponíveis em diversas formas, incluindo xaropes, preparações efervescentes e tabletes de liberação sustentada. O cloreto de potássio é o sal de preferência e o bicarbonato de potássio deve somente ser usado em estados hiperclorêmicos. O citrato de potássio é geralmente prescrito para alcalinizar a urina e reduz o desconforto de infecções do trato urinário, mas pode ser substituído por bicarbonato de potássio no tratamento de hipocaliemia. Atualmente, a fórmula de liberação sustentada preferível está microencapsulada, que libera o sal de potássio no trato gastrointestinal e minimiza o risco de úlcera e formação de estreitamentos. A substituição oral é frequentemente prescrita em doses que equalizam o consumo normal diário de um adulto entre 40 e 120 mmol/dia, embora até 200 mmol/dia possam ser requeridos e tolerados.

TABELA 4.6 Conteúdo de potássio em preparações orais

Preparação	Índice de Sódio
Sal	(mmol/g)
Cloreto de potássio	13.4
Bicarbonato de potássio	9.9
Citrato de potássio	9.2
Suco de fruta	(mmol/100mL)
Suco de tomate	8.2
Suco de laranja	3.0

Em estados de hipocaliemia severa, ou quando a reposição oral não seja possível, o potássio pode ser dado de maneira intravenosa nas veias periféricas. A taxa máxima da infusão não deve exceder 20 mmol/h, embora este limite possa ser aumentado, com monitoramento cardíaco, a 40 mmol/h. A máxima concentração de potássio na infusão não deve geralmente exceder 40 mmol/L. Se for necessário minimizar o consumo de fluido, ou se a hipocaliemia se mostrar resistente a esta substituição, concentrações de até 80 mmol/L podem ser infundidas na veia central.

Hipercaliemia

Não há uma definição rigorosa de hipercaliemia, mas concentrações persistentes de potássio no soro $>5,3$ mmol/L (plasma $>5,0$ mmol/L) indicam a necessidade de maiores estudos. O efeito clínico mais significativo da hipercaliemia se dá na função cardíaca, podendo até causar uma parada cardíaca. O risco não se torna observável até o potássio no soro chegar a >6 mmol/L, mas é considerável em concentrações de >8 mmol/L, particularmente se o aumento for rápido. Mudanças eletrocardiográficas tornam-se aparentes em concentrações mais baixas de potássio e são mais proeminentes se a hipercaliemia estiver associada a hipocaliemia, hiponatremia, hipermagnesiemia ou acidose. Ocasionalmente, os pacientes apresentam uma forma de fraqueza muscular ascendente que lembra a síndrome de Guillain-Barré. O [Quadro 4.16](#) mostra os maiores efeitos da hipercaliemia.

QUADRO 4.16

Os efeitos clínicos da hipercaliemia

Cardiovascular

- Mudanças eletrocardiográficas
 - Ondas T altas
 - Intervalos prolongados de PR
 - Ondas P planas
 - Complexo QRS alargado
 - Onda sinusoidal no complexo 'M'
 - Fibrilação ventricular ou assistolia

Neuromuscular

- Parestesia
- Fraqueza, paralisia flácida

Renal

- Natriurese
- Diminuição na produção de amônia renal
- Diminuição na reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal

Endócrina

- Diminuição de secreção de renina
- Aumento na secreção de aldosterona
- Aumento na secreção de insulina

Causas da hipercaliemia

A hipercaliemia pode refletir uma retenção inapropriada de potássio no corpo ou uma alteração na distribuição de potássio intra- e extracelular. Esta alteração na distribuição pode ocorrer *in vivo* ou *in vitro*, quando tiver ocorrido uma redistribuição de potássio das células sanguíneas para o soro durante o tempo entre a flebotomia e a separação do soro.

Redistribuição da hipercaliemia *in vitro*. Esta forma de hipercaliemia é, algumas vezes, conhecida como espúria ou pseudocaliemia ([Quadro 4.17](#)). A forma mais comum é decorrente simplesmente da perda de potássio *in vitro* por eritrócitos, e pode ou não estar associada à hemólise visível. Este tipo de crescimento espúrio do potássio no soro também é observado em certos pacientes com leucemia com contagens extremamente altas de WBC ($>100 \times 10^9/L$) e em pacientes com trombocitose quando a contagem de plaquetas excede $1000 \times 10^9/L$. Em ambas as situações, as células são frágeis e lisam durante a coagulação do sangue. Para excluir estas causas em pacientes com leucemia ou trombocitose, o sangue deve ser coletado em um recipiente heparinizado e o plasma rapidamente separado das células em temperatura ambiente.

Amostras de sangue inteiras armazenadas a 4°C irão em algum momento liberar potássio das células vermelhas no plasma, sem necessariamente nenhuma evidência de hemólise. Em certas famílias, a tendência aumenta enormemente, o que dá origem à condição familiar da hipercaliemia, que se dá pelo distúrbio no transporte de cátion à membrana eritrócita.

Redistribuição da hipercalemia *in vivo*. As maiores causas para o movimento transcelular de potássio *in vivo* estão demonstradas no [Quadro 4.17](#). Como discutido anteriormente, a acidose, particularmente aquela induzida por ácido mineral, resulta no aumento da concentração extracelular de potássio. A acidose e a hipertonicidade devido à hiperglicemia e a deficiência de insulina levam à hipercalemia frequentemente observada em pacientes diabéticos com depleção de potássio e cetoacidose.

QUADRO 4.17

Causas da redistribuição em hipercalemia

Redistribuição *in vitro*

- Hemólise de eritrócitos
- Liberação de leucócitos (contagens leucêmicas altas)
- Liberação de plaquetas (trombocitose)
- Armazenamento de leucócitos em baixa temperatura
- Pseudo-hipercalemia familiar

Redistribuição *in vivo*

- Acidose
- Deficiência de insulina com hiperglicemia
- Drogas
 - Suxametônio
 - Bloqueadores β -adrenérgicos
- Dano agudo nos tecidos
- Paralisia periódica hipercalemica

Vários medicamentos podem promover ou acentuar a hipercalemia. O suxametônio, um relaxante muscular despolarizante, resulta no aumento de potássio no plasma em todos os indivíduos, mas isto é particularmente evidente em pacientes com aumento generalizado de potássio. Assim, o suxametônio deve ser evitado em todos os pacientes hipercalemicos. Os bloqueadores β -adrenérgicos foram associados a aumentos menores na concentração de potássio no plasma, o que pode ser enormemente acentuado durante o exercício vigoroso.

A liberação de potássio de células durante o exercício extremo está bem descrita, e um fenômeno similar pode ocorrer localmente em um membro isquêmico, como o que ocorre durante prolongada estase venosa antes da flebotomia. A hipercalemia foi descrita em pacientes em tratamento de quimioterapia por tumor maligno, que causa uma imensa lisa das células neoplásicas. Este fenômeno foi descrito no tratamento de leucemia linfóide crônica, leucemia linfóide aguda e sarcoma linfóide. Sua ocorrência enfatiza a necessidade de manter a hidratação e um cuidadoso monitoramento de eletrólitos durante uma quimioterapia agressiva. Distúrbios hemolíticos agudos podem dar origem à hipercalemia através de um mecanismo similar.

Paralisia periódica hipercalemica. A paralisia periódica hipercalemica (HYPP) é uma rara condição autossômica dominante que se apresenta com ataques de fraqueza muscular, paralisia (geralmente sem prejuízo dos músculos respiratórios) e um crescimento agudo associado no potássio do plasma (até 8 mmol/L). A periodicidade dos ataques é variável, desde ocorrências diárias até apenas alguns ataques no ano. Este tipo de paralisia periódica é provado pelo alto consumo de potássio, glicocorticoides, hipotermia e pela fase de recuperação após exercícios vigorosos. Durante os ataques, o monitoramento eletrocardiográfico revela ondas T altas, mas as arritmias cardíacas são raras. O distúrbio se dá pelo ganho de mutações funcionais no gene subunidade do canal sódico voltagem dependente X da musculatura esquelética (SCN4A). O acompanhamento da HYPP é a administração de salbutamol β_2 -agonista, que pode ser ingerido facilmente através da inalação. O salbutamol também tem sido usado de maneira profilática.

Retenção de potássio. As maiores causas da retenção de potássio estão listadas no [Quadro 4.18](#). Um aumento no consumo de potássio por si só sem desequilíbrio renal, na prática, só ocorre na forma de uma complicação iatrogênica de uma carga intravenosa inapropriada. Altas cargas orais excessivas de potássio são neutralizadas por uma combinação de reduzida absorção gastrintestinal, vômito e diarreia.

QUADRO 4.18

Causas da hipercalemia devido à retenção de potássio

Aumento no consumo

- Aumento na reabsorção pós-tubular após desvio urinário cirúrgico envolvendo segmentos jejunais

Diminuição na saída

- Diminuição da taxa de filtração glomerular

- Diminuição da secreção tubular
 - Diuréticos que poupam potássio
 - Síndromes de hipoaldosteronismo

Uma redução da taxa de filtração glomerular (GFR), não importa por que causa, aumenta o risco de se desenvolver a hipercaliemia. Entretanto, em uma dieta normal contendo aproximadamente 100 mmol de potássio por dia, o GFR pode decrescer até menos que 10 mL/min antes de que o risco de hipercaliemia aumente. O aumento na secreção de potássio no colón pode proteger posteriormente o paciente quando o GFR diminui. É importante, entretanto, que pacientes com GFR significativamente reduzida evitem grandes consumos de potássio ou qualquer condição que resulte em mudanças endógenas de potássio.

Uma diminuição na secreção tubular de potássio pode ocorrer como resposta ao tratamento com diuréticos que poupam potássio: espironolactona, triamterene e amilorida. A hipercaliemia representa um risco particular quando tal medicamento é usado em um paciente com desequilíbrios na função renal ou em um paciente com um alto consumo de potássio. Os desvios urinários que envolvem os segmentos jejunais (p. 56) resultam em uma significativa incidência de hipercaliemia devido à reabsorção de potássio da urina enquanto ela está contida no segmento.

Síndromes de hipoaldosteronismo. Este amplo conjunto de doenças está resumido na [Tabela 4.7](#). O hipoaldosteronismo hiper-reninêmico é encontrado na doença de Addison ([Cap. 18](#)) e na rara deficiência de corticosterona metil oxidase, em que a síntese da aldosterona está desequilibrada. A heparina administrada em altas dosagens também pode inibir a síntese da aldosterona através da inibição da 18-hidroxilase e possivelmente ao induzir a atrofia da zona glomerular.

TABELA 4.7 Síndromes do hipoaldosteronismo com atividades relativas de renina no plasma e concentrações da aldosterona (↑, aumento; ↓, diminuição; N, normal)

Síndrome	Renina	Aldosterona
Hipoaldosteronismo primário		
Doença de Addison	↑	↓
Deficiência isolada de aldosterona	↑	↓
Tratamento com heparina	↑	↓
Hiperplasia adrenal congênita	N a ↑	N a ↓
Inibição da enzima conversora de angiotensina	N a ↑	N a ↓
Hipoaldosteronismo hiporreninêmico	↓	↓
Distúrbios tubulares secundários	N	N
Pseudo-hipoaldosteronismo		
Tipo I	↑	↑
Tipo II	↓	N a ↓

Duas formas de hiperplasia adrenal congênita (CAH) resultam em desequilíbrios na síntese de mineralocorticoides. A deficiência de 21-hidroxilase é a forma mais comum da CAH. A virilização é uma característica, mas nem todos os pacientes exibem os traços do hipoaldosteronismo; até dois terços desenvolvem desperdício renal de sódio com a hipercaliemia. A deficiência de 3β-hidroxidesidrogenase é uma condição ainda mais rara, na qual a maioria dos pacientes apresenta desperdício renal de sódio com a hipercaliemia.

O hipoaldosteronismo pode ocorrer em pacientes que recebem inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE), como o captopril. Pacientes com particular risco de desenvolver hipercaliemia incluem aqueles com desequilíbrio renal associado e/ou com altas concentrações de renina, por exemplo, resultante de insuficiência cardíaca congestiva e estenose arterial renal.

O hipoaldosteronismo hiporreninêmico é uma síndrome cada vez mais reconhecida na qual os pacientes apresentam hipercaliemia desproporcional à redução na GFR. A maioria destes pacientes desenvolve uma acidose metabólica hiperclorêmica e estes são classificados, portanto, como sofrendo de acidose tubular renal de tipo 4 ([Cap. 5](#)). A síndrome é particularmente prevalente em pacientes idosos com diabetes tipo 2, mas também é encontrada em muitas outras doenças em associação à nefrite intersticial, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico, mieloma múltiplo, uropatia obstrutiva crônica, gota, anemia falciforme, nefropatia, pós transplante renal e em associação a tratamento com inibidores da síntese de prostaglandina e tratamento com ciclosporina. A atividade da renina no plasma fica reduzida, assim como a concentração de aldosterona. A resposta da renina à postura ereta ou à depleção do sal também é reduzida. A patogênese não é inteiramente compreendida, mas inclui o dano estrutural aos rins, incluindo o aparato justaglomerular, e há evidências no diabetes da conversão desequilibrada do precursor da renina em renina ativa. Um aspecto intrigante do hipoaldosteronismo hiporreninêmico é

porque a hipercaliemia ocorre uma vez que a secreção de aldosterona é conhecidamente estimulada pela hipercaliemia. Entretanto, é provável que esta estimulação direta da aldosterona possa somente ocorrer na presença de angiotensina II. Um aspecto importante desta síndrome é que, por ocorrer mais frequentemente nos idosos, os medicamentos que suprimem tanto a renina quanto a aldosterona, como β -bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio, além dos inibidores da sintase da prostaglandina, deveriam geralmente ser evitados para este grupo.

A nefrite intersticial pode dar origem à hipercaliemia, na qual a secreção de aldosterona não é suprimida. A patogênese nestas condições é presumivelmente de um desequilíbrio direto na secreção tubular de potássio. Muitas doenças associadas à disfunção tubular são aquelas também associadas ao desenvolvimento de hipoaldosteronismo hiporreninêmico e incluem uropatia obstrutiva, anemia falciforme e lúpus eritematoso sistêmico. A maior diferença clínica entre a disfunção tubular e o hipoaldosteronismo hiporreninêmico é a falha da primeira em responder adequadamente à reposição mineralocorticoide, de modo que tratamentos alternativos com diuréticos tiazida devem ser utilizados.

Pseudo-hipoaldosteronismo (PHA) é um termo usado em um grupo heterogêneo de distúrbios raros ligados por associação à hipercaliemia, acidose metabólica, função glomerular normal e aparente insensibilidade ou resistência aos mineralocorticoides. As condições são amplamente segregadas em PHA de tipo I e II.

O pseudo-hipoaldosteronismo de tipo I pode ser herdado tanto como um traço autossômico dominante quanto recessivo. O pseudo-hipoaldosteronismo de tipo II, conhecido também como síndrome de Gordon, é herdado como uma condição autossômica dominante. As maiores características destas síndromes estão resumidas na [Tabela 4.8](#).

TABELA 4.8 Características do pseudo-hipoaldosteronismo (PHA) tipos I e II

Nome específico	PHA tipo I		PHA tipo II
	PHA autossômico dominante	PHA autossômico recessivo	Síndrome de Gordon autossômica dominante
Idade na apresentação	Recém-nascido/primeira infância	Recém-nascido/primeira infância	Fim da infância/vida adulta
Mecanismo	Perda de função de mutação do receptor mineralocorticoide Gene <i>NR3C2</i>	Perda de função epitelial do canal de sódio (ENaC) Subunidades dos genes <i>SCNN1A</i> , <i>SCNN1B</i> e <i>SCNN1G</i>	Reabsorção distal tubular de cloreto aumentada pela preferência da excreção de potássio Genes <i>WNK1</i> e <i>WNK4</i>
Órgão afetado	Rins	Rins, glândulas sudoríparas, glândulas salivares, cólon	Rins
Pressão sanguínea	Hipotensão	Hipotensão	Geralmente hipertensão
Perda renal de sódio	Presente	Presente	Ausente
Tratamento	Suplementos de sódio Restrições ao consumo de potássio Resinas vinculantes de K ⁺	Suplementos de sódio Restrições ao consumo de potássio Resinas vinculantes de K ⁺ Alta dose de fludrocortisona ou carbenoxolona	Restrição na dieta de sódio Diurético tiazida
Prognóstico	Melhora com idade avançada	Terapia requerida para o resto da vida	Terapia requerida para o resto da vida

Estudos laboratoriais de hipercaliemia

A primeira etapa em qualquer estudo laboratorial de hipercaliemia é assegurar que o potássio no soro reflete verdadeiramente a concentração *in vivo*. A armazenagem de toda a amostra de sangue em um refrigerador a 4°C é amplamente utilizada por especialistas na crença de que ajuda na preservação das amostras, mas esta prática pode aumentar enormemente o potássio no soro sem nenhuma evidência de hemólise. Este efeito é particularmente perceptível na pseudo-hipercaliemia familiar, mas pode afetar qualquer amostra de por 8-12 horas. Como previamente mencionado, a hiper sangue se o armazenamento for prolongado caliemia em pacientes com alta contagem de WBC ou de plaquetas deveria confirmar a condição com plasma fresco separado, e não com soro.

Uma vez confirmada a hipercaliemia verdadeira, o histórico clínico é requerido com especial ênfase no uso de medicamentos e regimes dietéticos, pois esta informação pode indicar possíveis causas de redistribuição *in vivo*.

A avaliação do *status* acidobásico do sangue e da concentração de glicose também pode ser valiosa. O potássio no soro é frequentemente medido com outros eletrólitos e marcadores da função renal, incluindo ureia e creatinina. Quando o GFR é reduzido a <10 mL/min, a hipercaliemia provavelmente se desenvolverá, a menos que o potássio seja restringido na dieta. A medição de potássio na saída de urina tem valor marginal, exceto possivelmente em condições estáveis quando o potássio na urina de 24 horas fornece evidências de excessiva ingestão.

Se o GFR não é reduzido o suficiente para explicar a hipercaliemia, a síndrome do hipoaldosteronismo deve ser considerada. A medição de TTKG pode fornecer informação útil (Apêndice 4.1h). A resposta fisiológica esperada na

hipercaliemia seria de um TTKG em >10. Um valor para TTKG de <7 é compatível com o hipoaldosteronismo. Normalmente, a apresentação clínica da doença de Addison é suficientemente característica para requerer apenas estudos da reatividade do cortisol a preparações exógenas de ACTH, mas outras formas de hipoaldosteronismo requerem medições de renina e aldosterona. Infelizmente, as várias combinações de descobertas não se encaixam confortavelmente com a classificação clínica dos distúrbios. O hipoaldosteronismo hiper-reninêmico é encontrado no hipoaldosteronismo primário, uma condição extremamente rara de deficiência de corticosterona metil oxidase, algumas formas de CAH e com tratamento de inibidor ACE. O aldosteronismo hiporreninêmico é encontrado em condições agrupadas sob a síndrome de mesmo nome e também é encontrado na rara PHA de tipo II (síndrome de Gordon). De maneira contrastante, uma alta renina e aldosterona são encontradas na PHA de tipo II. Entretanto, uma concentração normal de renina e atividade de aldosterona pode ser encontrada naquelas condições causadoras de nefrite intersticial com inibição tubular direta da excreção de potássio. Os valores de renina e aldosterona nem sempre são fáceis de interpretar, já que o alto valor de potássio no plasma diretamente estimula a aldosterona e suprime a atividade da renina. Além disto, a concentração de aldosterona aumenta conforme a GFR cai sem uma mudança correspondente na atividade da renina. Em situações de dificuldade diagnóstica, por exemplo no hipoaldosteronismo hiporreninêmico, pode ser necessário reavaliar as concentrações de aldosterona quando o potássio no plasma tiver sido reduzido até a faixa de referência. De maneira alternativa, um teste com reposição mineralocorticoide irá diferenciar o hipoaldosteronismo hiporreninêmico de uma disfunção tubular direta.

Acompanhamento da hipercaliemia

A hipercaliemia, particularmente em sua versão severa (>6,0 mmol/L), é uma doença grave que requer tratamento imediato pelo risco de morte súbita. O acompanhamento de emergência é a infusão intravenosa de gluconato de cálcio 10% - 10 mL injetado por 60-120 segundos e repetido a cada 15 minutos até que as mudanças eletrocardiográficas melhorem (dose máxima de 50 mL). Este procedimento não corrige a hipercaliemia, mas é diretamente cardioprotetor. Nos pacientes que recebem digoxina, o gluconato de cálcio deve ser administrado lentamente - 10 mL por 30 minutos - para evitar a toxicidade da digoxina induzida pela hipercaliemia.

Dois regimes terapêuticos estão disponíveis para baixar o potássio no plasma rapidamente. A glicose (50 mL de glicose 50%) pode ser administrada por 15 minutos junto com dez unidades de insulina solúvel. Este regime deve ser repetido em intervalos de uma hora e acompanhado do monitoramento de potássio no soro e glicose no plasma. De maneira alternativa, o potássio no plasma por ser reduzido pela infusão de 50-100 mL de bicarbonato de sódio 4,2% (500 mmol/L) por um período de 15-30 minutos (contanto que o paciente não esteja sobrecarregado de sódio).

Para pacientes em hemodiálise com hipercaliemia, um regime que tem se demonstrado tão benéfico quanto a glicose e a insulina para reduzir o potássio no plasma é o tratamento com o sabultamol agonista β_2 -adrenérgico. A inalação de sabultamol por nebulizador (10-20 mg) irá reduzir o potássio no plasma em aproximadamente 1 mmol/L em 30 minutos.

Se a hipercaliemia é resultado do aumento no armazenamento de potássio no corpo, então este excesso deve ser removido. A relação entre o potássio no plasma e o excesso de potássio no corpo é altamente variável e não confiavelmente previsível. Como aproximação, a elevação do potássio no plasma de 1 mmol/L acima do normal sem evidência de redistribuição irá se equalizar com um excesso total de 200 mmol. As resinas de sulfonato de sódio de poliestireno (sais de sódio e cálcio) podem ser administradas por via oral (15 g, 3-4 vezes por dia diluídas em água) ou por enema (30 g em metilcelulose, retida por 9 horas). Como aproximação, cada grama de resina remove 1 mmol de potássio, de modo que até 60 mmol podem ser reduzidos a cada período de 24 horas. Para reduções mais dramáticas de potássio no corpo, o tratamento de reposição renal é necessário. A diálise peritoneal é capaz de remover 10-15 mmol de potássio a cada hora, enquanto a eficiência da hemodiálise permitirá que até 30 mmol possam ser removidos por hora.

Se uma causa reversível da hipercaliemia não puder ser identificada, então uma terapia para hipercaliemia crônica deve ser elaborada para minimizar a recorrência da hipercaliemia severa, o que deve incluir uma redução no consumo dietético de potássio (<50 mmol/dia) e evitar a contração de volume e drogas que causam a redistribuição da hipercaliemia. O bicarbonato de sódio e a tiazida podem ser úteis e, em alguns casos, o tratamento com mineralocorticoides.

CONCLUSÃO

O controle fisiológico do sódio, água e potássio no corpo humano é uma série de sistemas complexos inter-relacionados de extrema precisão e sensibilidade. Estes sistemas regulam o volume do fluido extracelular, a índice de soluto extra e intracelular, o volume intracelular e a função neuromuscular e, portanto, influencia indiretamente uma miríade de processos funcionais e metabólicos que são essenciais para a vida. As causas patológicas e as consequências de anormalidades reconhecidas no controle de sódio, água e potássio foram exploradas neste capítulo, assim como detalhes do diagnóstico e tratamento.

Leitura complementar

Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. n Engl J Med 2000;342:1581–9.

Enfoque na abordagem quantitativa ao tratamento racional de hiponatremia.

Barter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 1967;42:790–806.

Um clássico médico escrito pelos autores que originalmente cunharam o termo “síndrome da secreção hormonal antidiurética inapropriada” (SIADH). Os critérios diagnósticos desta síndrome estão claramente definidos.

Ball SG. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin. Ann Clin Biochem 2007;44:417–31.

Uma revisão dos distúrbios no equilíbrio de água.

Greenberg A, Leitch RW. Treatment of chronic hyponatremia: now we know how, but do we know when or if? J Am Soc Nephrol 2010;21:552–5.

Comentário editorial sobre o uso apropriado dos antagonistas receptores vasopressinas (vaptans) na hiponatremia crônica.

Halperin ML, Kamel KS. Potassium. Lancet 1998;352:135–40.

Uma revisão geral da hiper- e hipocaliemia. Abordagens racionais para diagnosticar as causas subjacentes são exploradas e o uso de algoritmos é apresentado.

King L, Yasui M, Agre P. Aquaporins in health and disease. Mol Med Today 2000;6:60–5.

A história da descoberta destas proteínas de canal de água e sua fisiologia e patologia.

Kumar S, Berl T. Sodium. Lancet 1998;352:220–8.

Uma revisão geral da hipo- e hipernatremia com particular ênfase no tratamento da hiponatremia aguda e crônica.

Penney MD, Walters G. Are osmolality measurements clinically useful? Ann Clin Biochem 1987;24:566–71.

Uma revisão crítica da utilidade clínica das medições da osmolalidade do fluido corpóreo, incluindo as medições aplicadas aos distúrbios de equilíbrio do fluido.

Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. Am J Med 1982;72:339–53.

O controle osmorregulatório do AVP nas doenças hipernatrêmicas hipodipsias é discutido em detalhe.

Sayer JA, Pearce SHS. Diagnosis and clinical biochemistry of inherited tubulopathies. Ann Clin Biochem 2001;38:459–70.

Uma revisão cobrindo em detalhe os distúrbios causados pela tubulopatias hereditárias. Distúrbios que afetam o acompanhamento de sódio e potássio renal estão contemplados.

Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol 2011;7:75–84.

Uma revisão cobrindo em detalhe a patopsicologia da hipocaliemia e seu tratamento.

Waters P, Hack MA, Richards J, Penney MD. Quantitating nocturia: a study into the recording of solute and water excretion to determine causation. Ann Clin Biochem 2011;48:321–6.

Esboça uma abordagem ao estudo da poliúria noturna.

Zerbe RL, Stropes L, Robertson GL. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. Annu Rev Med 1980;31:315–27.

São apresentados padrões da resposta da arginina vasopressina no plasma (AVP) à infusão salina hipertônica em pacientes com hiponatremia dilucional.

APÊNDICE 4.1 – FÓRMULAS

As fórmulas (a)-(e) fornecem apenas aproximações e são apresentadas aqui como orientações ilustrativas. Qualquer procedimento corretivo baseado em quaisquer destas fórmulas deve ser acompanhado de um monitoramento clínico e laboratorial detalhado.

[Concentrações]: soro (s), plasma (p) ou urina (u) em mmol/L ou mmol/kg (osmolalidade).

(a) Estimativa da redução no volume de ECF pelo aumento nos hematócritos (HCT) quando não há perda de sangue

$$\text{Redução do volume de ECF (litros)} = 0,2 \times \text{peso corpóreo (kg)} \times \left[1 - \left[\frac{\text{hct normal}}{\text{hct medido}} \right] \right]$$

(b) Estimativa do déficit de sódio em pacientes com hiponatremia hipovolêmica

$$\text{déficit de sódio (mmol)} = 0,06 \times \text{peso corpóreo (kg)} \times (140 - [\text{Na}^+]_s)$$

(c) Estimativa do déficit de água na hipernatremia

$$\text{déficit de sódio (mmol)} = 0,06 \times \text{peso corpóreo (kg)} \times (140 - [\text{Na}^+]_s)$$

(d) Estimativa da depressão de sódio esperada na hiponatremia induzida por hiperglicemia

$$\text{depressão esperada de sódio (mmol/L)} = 0,288 \left([\text{glicose}]_p - 5,5 \right)$$

Referência

Adaptado de Katz MA. Hiponatremia induzida por Hiperglicemia – cálculo da depressão de sódio no soro. N Engl J Med 1973;289:843-4

(e) Cálculo da osmolalidade do soro

$$\begin{aligned} \text{osmolalidade calculada} &= 1,89 [\text{Na}^+]_s + 1,38 [\text{K}^+]_s \\ &+ 1,03[\text{ureia}]_s + 1,08[\text{glicose}]_p + 7,45 \end{aligned}$$

Referência

Adaptado de Behagat CI, Garcia-Webb P, Fletcher E, Beilby JP. Osmolalidades calculadas *versus* mensurada revisitadas. Clin Chem 1984;30:1703-5.

(f) Cálculo da brecha osmolal

$$\begin{aligned} \text{brecha osmolal} &= \text{osmolalidade medida} \\ &- \text{osmolalidade calculada} \end{aligned}$$

(g) Estimativa de sódio necessário na intoxicação aguda de água

(Para aumentar o sódio no soro a 125 mmol/L):

$$\begin{aligned} \text{Sódio requerido (mmol)} &= (125 - [\text{Na}^+]_s) \\ &\times 0,6 \times \text{peso corpóreo (kg)} \\ \text{(salino hipertônico (5\%))} &= 855 \text{ mmol/L} \end{aligned}$$

(h) Cálculo do gradiente transtubular de potássio

$$\text{TTKG} = \frac{[K^+]_u \times [Osm]_s}{[K^+]_s \times [Osm]_u}$$

Referência

Adaptado de Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, Lemann Jr J, Halperin ML. A concentração transtubular de potássio em pacientes com hipocaliemia e hipercaliemia. Am J Kidney Dis 1990;15:309-15.

APÊNDICE 4.2 – EXAMES DA FUNÇÃO DINÂMICA

(a) Exame de privação de água

Este exame é usado para diferenciar o diabetes insípido craniano, o diabetes insípido nefrogênico e polidipsia primária como causas da poliúria.

O paciente fica proibido de consumir fluido e comida não controlada das 8h30 em diante. Todos os pacientes devem ser observados meticulosamente para prevenir o acesso encoberto a fluidos. O seguinte protocolo deve ser seguido. A urina deve, se possível, ser coletada de hora em hora, o volume deve ser registrado e uma alíquota deve ser testada por osmolalidade. O

sangue deve ser obtido por sódio no soro e medições de osmolalidade. Registros precisos de peso são necessários para monitorar a perda e, em certos casos, detectar o consumo oculto de fluido.

Hora da coleção de urina (h)	Hora da coleção de sangue (h)	Hora da pesagem (h)
09h–10h	9h	9h
10h–11h	–	–
11h–12h	–	–
12h–13h	12h	12h
13h–14h	–	–
14h–15h	–	14h
15h–16h	–	–
16h–17h	17h	17h

Notas

- Se o paciente desenvolver sintomas de perda de água, ou perder mais do que 3% do peso corpóreo inicial, amostras da osmolalidade do soro e do sangue devem ser coletadas imediatamente.
- Se a osmolalidade do soro exceder 295 mmol/kg e/ou o sódio do soro exceder 145 mmol/L, o teste deve ser descontinuado e um exame de vasopressina deve ser realizado.
- Se o teste chegar até a sua conclusão e a osmolalidade da urina permanecer abaixo dos 600 mmol/kg, um teste suplementar de vasopressina deve ser realizado

Exame de vasopressina

Dê 2 µg de dDAVP i.v. O paciente pode beber, mas o consumo de líquido total deve ser restrito a 1000 mL até as 9h da manhã seguinte, a menos que a perda de peso do paciente continue acima de 3%. Neste caso, os fluidos devem ser liberados. Mais coleções de urina devem ser realizadas no mesmo dia às 19h e 22h, e no dia seguinte às 7h e 9h.

Interpretação

Um indivíduo normal irá concentrar urina a >600 mmol/kg durante o período de privação de água, e a osmolalidade do soro permanecerá na faixa fisiológica (ou, mais precisamente, a razão de osmolalidade urina:soro será maior do que 2:1). Se a osmolalidade da urina não crescer a >600 mmol/kg, mas crescer após dDAVP em >20%, então é provável um diabetes insípido (CDI). A perda de peso registrada deve sempre equalizar com o volume total de urina que passar.

Referência

Este protocolo foi modificado da descrição original do teste de privação de água “curto” por Dashe AM, Cramm RE, Crist AC, Habener JF, Solomon DH. Um exame de privação de água para o diagnóstico diferencial de poliúria. J Am Med Assoc 1963;185:699–703.

(b) Infusão hipertônica de salina

Este exame é usado para avaliar diretamente o controle osmorregulatório da liberação de AVP no plasma e/ou avaliar o controle da sede subjetiva.

O paciente passa por um jejum durante a noite (12 horas), mas pode beber água livremente. Fumar não é permitido durante este período de 12 horas ou durante qualquer parte do exame. Nenhum tipo de fluido deve ser consumido durante o teste, inclusive goles, bochechos ou cubos de gelo: todos estes estímulos orofaríngeos podem suprimir a liberação de arginina vasopressina (AVP) da hipófise posterior.

Preparação antes da infusão

9h	Peso Posição supino Cateter inserido com ambas as veias cefálicas mantidas com sais heparinizados	Um para possível infusão de sais hipertônicos, um para amostragem de sangue
9h-10h	Hora de descanso	

Protocolo da infusão

Hora da coleta de sangue (h)	Exames
10h	AVP, osmolalidade, ureia e eletrólitos
10h30	idem
11h	idem
11h30	idem
12h	idem

Comece uma infusão salina de 5% (0,06 mL/kg/min) em uma veia às 10h, após a primeira amostragem de sangue.

Para a interpretação dos resultados, veja [Figura 4.3](#) e texto.

Notas

- Se for necessária informação sobre a taxa de sede subjetiva, então deve ser apresentada ao paciente, cada vez que o sangue é coletado, uma balança de 100 mm sem unidades com o limite máximo rotulado de ‘Sede extrema’ e o limite mínimo rotulado de “Sem sede”. O paciente deve indicar os níveis de sede na balança. Duas balanças separadas devem ser completadas em cada ocasião para que se obtenha uma medida de precisão.
- Informação sobre o manejo das amostras de AVP deve ser obtida no laboratório. Em geral, amostras deveriam ser coletadas em tubos com heparina pré-esfriados, transportados em gelo ao laboratório imediatamente e centrifugada rapidamente a 4°C. O plasma deve ser armazenado em uma temperatura de no máximo –20°C (preferivelmente –70°C). O tempo da coleção até a armazenagem não deve exceder os 20 minutos.
- Pacientes com um histórico de insuficiência cardíaca congestiva devem ser monitorados de perto e, se necessário, o exame deve ser encurtado e furosemina (40 mg i.v.) administrada.

Referência

Adaptado de Robertson GL e Athar S. A interação da osmolalidade do sangue e do volume do sangue na regulação da vasopressina no plasma em humanos. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:613-20.

(c) Exame da carga de água

Este exame é usado para avaliar a osmorregulação indiretamente através da determinação da resposta renal à carga de água.

O paciente tem acesso livre a fluido 12 horas antes do exame para assegurar uma adequada hidratação no início do procedimento. Não é permitido fumar durante o período do teste nem 12 horas antes dele. Em pacientes com hipoadrenalismo, é requerida uma reposição adequada de glicocorticoide.

Às 9h, a bexiga deve ser esvaziada e uma alíquota de urina (10-15 mL) guardada para a medição da osmolalidade. Sangue é então coletado (para ureia, eletrólitos e osmolalidade) e o paciente é pesado. Uma carga oral de água (20 mL/kg) é consumida em 20 minutos. Amostras e pesagens posteriores são obtidas de acordo com o seguinte cronograma. O volume da saída de urina é mensurado precisamente a cada hora.

Amostra	Hora da coleção de urina (h)	Hora da coleção de sangue (h)	Hora da pesagem (h)
1	9h	9h	9h
2	9h–10h	–	–
3	10h–11h	–	–
4	11h–12h	–	–
5	12h–13h	13h	13h

Interpretação

Em um indivíduo normalmente hidratado, mais de 80% da carga de água padrão são excretados após 4 horas de ingestão. A osmolalidade da urina tipicamente diminuirá a <100 mmol/kg. Mudanças de peso devem confirmar a diferença observada entre o volume de água ingerido e o volume de urina perdido. Dificuldades de micção podem tornar o exame difícil ou impossível de interpretar.

Referência

Penney MD, Murphy D, Walters G. Redefinindo a resposta osmorreceptora como causa da hiponatremia em polineurite idiopática. Br Med J 1979;2:1474-6.

Homeostase do íon hidrogênio e oxigenação tecidual e seus distúrbios

William J. Marshall

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

O PAPEL FISIOLÓGICO DO ÍON HIDROGÊNIO

Definições

HOMEOSTASE DO ÍON HIDROGÊNIO

Tamponamento

Turnover do íon hidrogênio

Produção de íons hidrogênio

Excreção de íons hidrogênio

Resumo

A AVALIAÇÃO DO ESTADO ÁCIDO-BASE

Avaliação clínica

Avaliação laboratorial

DISTÚRBIOS DA HOMEOSTASE DO ÍON HIDROGÊNIO

Introdução

Acidose não respiratória

Acidose respiratória

Alcalose não respiratória

Alcalose respiratória

A interpretação de dados ácido-base

Distúrbios mistos da homeostase do íon hidrogênio

OXIGENAÇÃO TECIDUAL

Introdução

Função pulmonar

O papel da hemoglobina no transporte de oxigênio

Os efeitos da doença pulmonar na captação de oxigênio no sangue

Transporte de oxigênio para os tecidos

Hipóxia

CONCLUSÃO

Tanto os distúrbios da homeostase do íon hidrogênio como os da oxigenação tecidual serão discutidos neste capítulo. Anormalidades da homeostase dos íons hidrogênio ocorrem frequentemente nos distúrbios respiratórios, como resultado das alterações na taxa de excreção de dióxido de carbono. Estes distúrbios também podem afetar a oxigenação, e uma causa potencial importante de acidose é a oxigenação tecidual comprometida. Além disto, a concentração de íons hidrogênio, dióxido de carbono e oxigênio é mensurada com o uso de tecnologias relacionadas, geralmente com o mesmo instrumento.

A primeira parte deste capítulo aborda a homeostase do íon hidrogênio e seus distúrbios (em geral, coloquialmente referidos como “equilíbrio ácido-base” e “distúrbios ácido-base”, respectivamente), enquanto a segunda parte aborda o mecanismo pelo qual o oxigênio se torna disponível aos tecidos, distúrbios em que a oxigenação tecidual é comprometida e como é mensurada a oxigenação tecidual.

O PAPEL FISIOLÓGICO DO ÍON HIDROGÊNIO

Os íons hidrogênio são onipresentes no corpo e a manutenção das concentrações apropriadas é crítica para a função normal. O gradiente de concentração do íon hidrogênio entre a membrana mitocondrial interna e externa impulsiona a fosforilação oxidativa; as alterações na concentração de íons hidrogênio podem afetar a carga de superfície e a conformação física de proteínas e, conseqüentemente, sua função, enquanto sua concentração determina o grau de ionização de ácidos fracos e bases, e, deste modo, afetam a disposição de tais substâncias, entre as quais há muitas com importantes funções fisiológicas e farmacológicas.

A concentração de íons hidrogênio no sangue é normalmente controlada dentro de estreitos limites; na saúde, raramente excedendo 46 nmol/L, ou caindo abaixo de 35 nmol/L. Esta regulação é alcançada apesar da produção contínua de íons hidrogênio resultante dos processos normais do metabolismo. A concentração intracelular de íons hidrogênio é, em geral, mais alta; sendo insignificante no citosol, enquanto, nos lisossomos, a magnitude é em várias ordens mais alta. No entanto, o interior das mitocôndrias é ligeiramente alcalino.

Definições

O aumento da concentração de íons hidrogênio do sangue é denominado acidemia e a diminuição, alcalemia. O termo “acidose” descreve estritamente um distúrbio patológico que pode resultar em acidemia, mas pode não necessariamente estar relacionado devido à existência simultânea de outro distúrbio (possivelmente, o resultado de um processo fisiológico compensatório) que possui um efeito opositor. Similarmente, a alcalemia nem sempre está presente na alcalose. Estas distinções, embora sejam feitas mais por alguns autores, muitas vezes só introduzem confusão e não serão abordadas neste capítulo.

Em termos estritos, o que é relevante é a *atividade* do íon hidrogênio e não a sua *concentração*, e os aparelhos de medição destes íons hidrogênio respondem à sua atividade. A atividade e a concentração só são as mesmas em soluções ideais, o que não ocorre com os fluidos biológicos, mas a distinção pode ser ignorada para fins práticos.

A concentração de íons hidrogênio também pode ser expressa em termos de pH. O pH de uma solução é o logaritmo (base 10) da recíproca da concentração de íons hidrogênio (ou menos o logaritmo desta concentração). Assim, a solução com concentração de íons hidrogênio de 100 nmol/L (100×10^{-9} mol/L) tem um pH de 7 ($\log_{10} 1/100 \times 10^{-9}$). O pH não tem unidades; ele varia de maneira recíproca e não linear conforme a concentração de íons hidrogênio. A variação de referência do pH sanguíneo, correspondente à variação da concentração de íons hidrogênio fornecida anteriormente, é de 7,36 a 7,42. É necessário, na discussão sobre a homeostase do íon hidrogênio e seus distúrbios, considerar a produção e a eliminação destes; é lógico, portanto, discutir o efeito das alterações, nestes processos, na concentração de íons hidrogênio e não em uma unidade derivada. Além disto, como será abordado, a análise dos distúrbios da homeostase do íon hidrogênio é facilitada consideravelmente, se forem adotadas medidas diretas.

Na saúde, as taxas de formação de íons hidrogênio e de seu consumo e excreção estão em equilíbrio, mas os distúrbios de sua homeostase ocorrem frequentemente e em ampla variedade de estados patológicos. Estes são classificados tradicionalmente como de origem respiratória ou não respiratória, conforme seja a anormalidade primária resultante de excesso ou deficiência de dióxido de carbono (respiratório) ou de bicarbonato (não respiratório). Distúrbios não respiratórios geralmente são referidos como metabólicos. Como será visto, porém, um distúrbio respiratório que causa hipóxia pode produzir uma anormalidade ácido-base, cujas características não são respiratórias, ou até combine características respiratórias e não respiratórias. No entanto, a distinção é útil e de considerável valor na análise dos distúrbios da homeostase do íon hidrogênio.

HOMEOSTASE DO ÍON HIDROGÊNIO

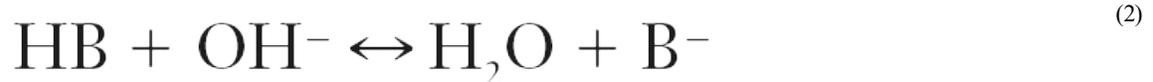
Tamponamento

A seguir, é apresentado um relato breve e simplificado das características essenciais de tamponamento, suficiente para a apreciação da fisiologia da homeostase do íon hidrogênio.

Em suma, os sistemas-tampão limitam a real extensão da alteração da concentração de íons hidrogênio em face de qualquer tendência a se alterar. Um sistema-tampão (ou par-tampão) consiste em um ácido fraco (ou seja, apenas parcialmente dissociado) e sua base conjugada (ou seja, o ânion que se combina com um íon hidrogênio para formar o ácido). Se o ácido for HB e a base conjugada for B⁻, as reações relevantes são:



e



Bicarbonato

Um exemplo de importância central à fisiologia é o sistema ácido carbônico–bicarbonato. O ácido carbônico é um ácido fraco, que, em parte, dissocia-se em bicarbonato e íons hidrogênio:



Se uma quantidade de íons hidrogênio fosse adicionada a uma solução contendo seu par-tampão, alguns deles se combinariam com bicarbonato para formar ácido carbônico, limitando, assim, o aumento da concentração de íons hidrogênio, ao contrário do esperado, mas à custa de consumo de bicarbonato. A remoção de íons hidrogênio (ou a adição de hidroxila, que, por se combinar com íons hidrogênio para formar água, tem um efeito idêntico) causaria a dissociação de ácido carbônico, produzindo íons hidrogênio (e bicarbonato), e assim limitando a queda na concentração de íons hidrogênio que de outra forma se esperaria que ocorresse.

Estará evidente que se um tampão funcionar de maneira frente a tendências iguais a aumento e diminuição da concentração de íons hidrogênio, as concentrações do ácido e da base conjugada deverão ser iguais, por exemplo para o ácido HB, [HB] = [B⁻]. Desde que em equilíbrio:

$$[H^{+}] = K_a [HB] / [B^{-}] \quad (4)$$

(em que K_a é a constante de equilíbrio), segue-se que um tampão será mais eficaz quando a concentração de íons hidrogênio a ser preservada for numericamente similar à constante de equilíbrio. Também se deve apreciar que a concentração de íons hidrogênio, [H⁺], depende não de valores absolutos para as concentrações de ácido e base conjugadas, mas da *proporção* de suas concentrações. Por outro lado, a capacidade-tampão, ou seja, a extensão em que o tampão pode absorver íons hidrogênio, claramente dependerá dos valores absolutos destas concentrações.

Para o bicarbonato, da equação geral (Equação 4) resulta que:

$$[H^{+}] = K_a [H_2CO_3] / [HCO_3^{-}] \quad (5)$$

A concentração de ácido carbônico não pode ser imediatamente determinada, mas é diretamente proporcional à concentração de dióxido de carbono $[\text{CO}_2]$, uma vez que o ácido carbônico é formado pela hidratação do dióxido de carbono:



Assim, a Equação 5 pode ser reescrita na forma:

$$[\text{H}^+] = K_a' [\text{CO}_2] / [\text{HCO}_3^-] \quad (7)$$

Em que K_a' é uma constante que incorpora numericamente as constantes de equilíbrio para as reações representadas pelas Equações 3 e 5. O valor de K_a' é de aproximadamente 800 nmol/L e, na concentração de íons hidrogênio fisiológicos extracelulares (40 nmol/L), o valor numérico da proporção molar $[\text{CO}_2]/[\text{HCO}_3^-]$ é de aproximadamente 0,05, sugerindo que este sistema deve ser um mau tampão, particularmente contra a tendência de queda da concentração do íon hidrogênio. Porém, o corpo é um produtor sistêmico de ácido, ou seja, a tendência é a elevação da concentração de íons hidrogênio. Mais importante, o dióxido de carbono, gerado pelo tamponamento do íon hidrogênio pelo bicarbonato e subsequente dissociação do ácido carbônico, pode ser removido pelos pulmões, mantendo constante a concentração do dióxido de carbono. Como resultado, a capacidade de tamponamento eficaz do sistema ácido carbônico-bicarbonato se torna bastante aumentada, e é um tampão fisiológico vitalmente importante, particularmente no líquido extracelular.

Na prática, a *concentração* do dióxido de carbono não pode ser imediatamente determinada, mas é relacionada à pressão parcial, PCO_2 , de tal forma que $[\text{CO}_2] = 0,225 \times PCO_2$ quando a PCO_2 é medida em quilopascals (kPa).

Fosfato

Os íons fosfato mono-hidrogênio e di-hidrogênio (HPO_4^{2-} e H_2PO_4^-) formam um par tampão em que K_a tem aproximadamente 160 nmol/L. Embora K_a pareça ser relativamente favorável como tampão em concentrações de íons hidrogênio fisiológicos, a concentração de fosfato no líquido extracelular é muito baixa para que tenha algum significado neste sentido. O fosfato é, no entanto, um importante tampão na urina, no qual sua concentração é muito maior.

Hemoglobina

Todas as proteínas podem tamponar íons hidrogênio em certa extensão por causa de seu conteúdo de resíduos de aminoácido polar. Hemoglobina (Hb) é um importante tampão. A reação pode ser representada como:



embora cada molécula de hemoglobina seja capaz de tamponar numerosos íons hidrogênio. É relevante notar que a hemoglobina é um tampão mais eficaz do íon hidrogênio quando ela se encontra na forma desoxigenada em vez de oxigenada, e que a liberação de oxigênio é facilitada pelo tamponamento (o efeito de Bohr).

A eficácia da hemoglobina como tampão é aumentada pela presença, nos eritrócitos, da enzima carbonato desidratase, que catalisa a hidratação do dióxido de carbono (Equação 6). Apesar do fato de serem responsáveis pela maioria de transporte de oxigênio no sangue, os eritrócitos obtêm sua energia anaerobicamente, por glicólise, e assim não geram dióxido de carbono. Nos leitos capilares dos tecidos, o dióxido de carbono produzido pelo metabolismo aeróbico difunde-se imediatamente no gradiente de concentração nos eritrócitos, nos quais o elemento é hidratado para formar ácido carbônico, que se dissocia para formar bicarbonato e íons hidrogênio (Fig. 5.1). Os últimos são tamponados pela hemoglobina enquanto o bicarbonato difunde-se fora das células na troca por cloreto, de tal forma que os produtos da dissociação do ácido carbônico são removidos, permitindo a ocorrência de mais dissociação e, portanto, por um efeito de ação em massa, estimulando sua formação. Nos pulmões, a PCO_2 alveolar é mais baixa que a PCO_2 venosa e o processo se reverte, sendo o dióxido de carbono gerado e excretado, enquanto a liberação de íons hidrogênio da hemoglobina favorece a captação de oxigênio.

Assim, além do transporte de dióxido de carbono, a conversão deste em bicarbonato serve para minimizar a alteração potencial no valor da proporção $[CO_2]/[HCO_3^-]$ (e, portanto, na concentração de íons hidrogênio) entre o sangue arterial e o venoso. No entanto, embora os eritrócitos sejam uma fonte em potencial de bicarbonato, eles só podem gerar bicarbonato se os íons hidrogênio produzidos simultaneamente puderem ser tamponados. Há, claramente, um limite à extensão em que isso possa ocorrer, imposto pela capacidade de tamponamento da hemoglobina, de modo que este mecanismo só tem um papel limitado na correção de acidose. A maneira de se conseguir esta correção é considerada em uma seção adiante.

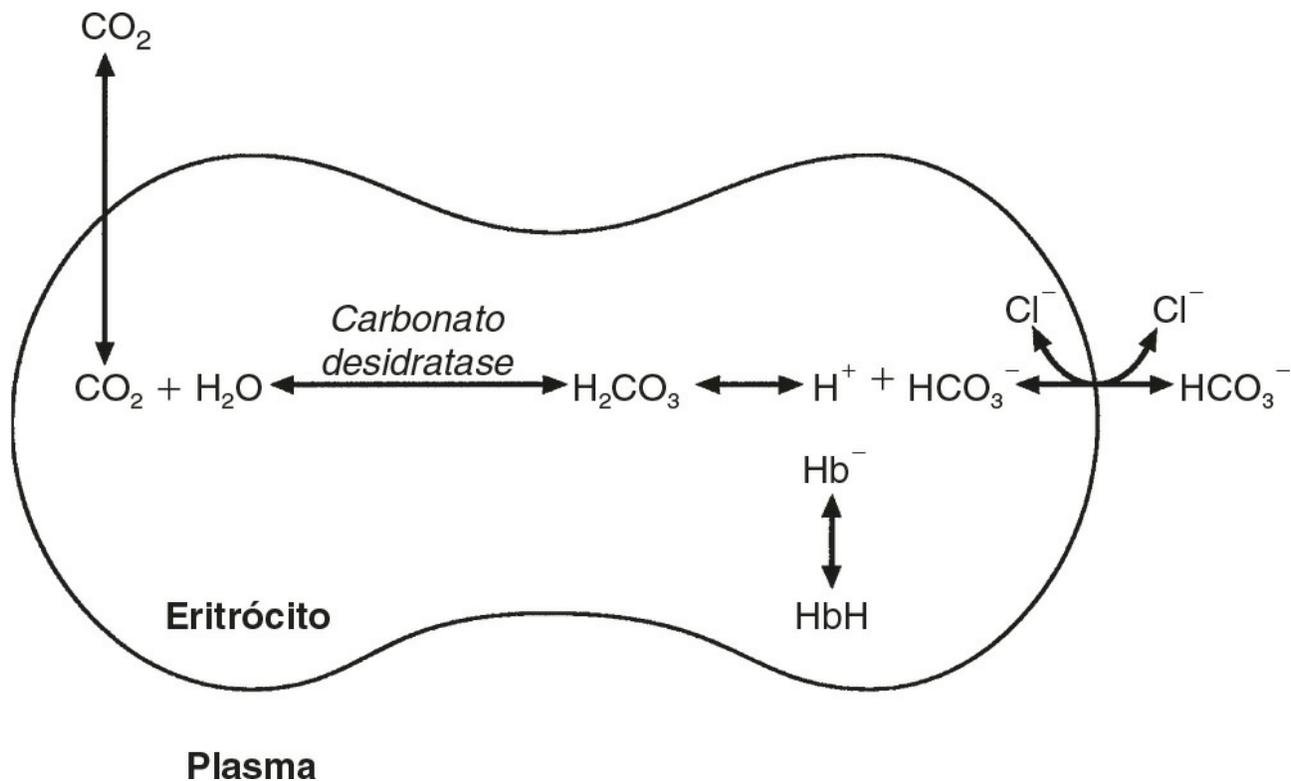


FIGURA 5.1 ■ Transporte e tamponamento de dióxido de carbono nos eritrócitos. O dióxido de carbono é convertido em ácido carbônico nos eritrócitos; este se dissocia para formar bicarbonato, que se difunde no plasma na troca por íons cloreto e íons hidrogênio, que são tamponados pela hemoglobina. Nos alvéolos, o processo reverso libera dióxido de carbono.

Outras proteínas

Embora as proteínas plasmáticas tamponem os íons hidrogênio, suas concentrações molares são mais baixas que as da hemoglobina e sua capacidade de tamponamento é menor. Em contrapartida, as proteínas intracelulares e teciduais dão uma importante contribuição para o tamponamento. Na acidose crônica, elas podem contribuir com até um terço da capacidade total de tamponamento. O tamponamento pelo osso é particularmente importante.

Amônia

Afirma-se com frequência que a amônia é um tampão importante na urina porque pode-se combinar com os íons hidrogênio para formar íons amônio. Isto não pode ser verdadeiro. O amônio é um ácido muito fraco, com uma constante de equilíbrio aproximadamente 100 vezes mais baixa que a concentração de íons hidrogênio fisiológicos, de tal forma que quando a amônia é produzida no corpo, ela é imediatamente e quase completamente convertida em íons amônio. A excreção urinária de amônio é relevante para a homeostase do íon hidrogênio por representar uma via para a eliminação do amônio que, ao contrário da síntese da ureia, não resulta na geração de íons hidrogênio (p. 70).

Turnover do íon hidrogênio

O fato de que, em uma dieta normal, a excreção diária de íons hidrogênio pelos rins (a única via de excreção fisiologicamente importante) é de 40 a 80 mmol, tende a nos distrair do fato de que ocorre massivo *turnover* endógeno de íons hidrogênio. No adulto em repouso, o metabolismo intermediário é responsável por um *turnover* de íons hidrogênio de 2.500 a 3.000 mmol/24 h (Tabela 5.1).

TABELA 5.1 Produção e eliminação diária aproximada de ácido em um adulto em repouso

Tipo de ácido	Produção	Eliminação	mmol/24 h
---------------	----------	------------	-----------

mmol/24 h

Dióxido de carbono	Respiração tecidual	~17.500	Excreção pelos pulmões	~17.500
Lactato	Glicólise	~1.300	Gliconeogênese, oxidação	~1.300
Ácidos graxos livres	Lipólise	~650	Reesterificação, oxidação	-650
Cetoácidos	Cetogênese	~500	Oxidação	~500
H ⁺ gerado durante a síntese de ureia	Ureagênese	~1.100	Oxidação de aminoácidos	~1.100
Ácidos sulfúrico e fosfórico	Metabolismo de enxofre e fosfato contendo aminoácidos	~40	Excreção renal (ácido "fixo" ou tamponado)	~40

Note que todos os números são aproximados, sendo dependentes da dieta, índice de massa corporal, atividade física etc.

Normalmente, as taxas de formação e utilização dos íons hidrogênio durante o metabolismo intermediário estão em equilíbrio geral, embora qualquer discrepância possa ter um efeito importante sobre a concentração deles. Mas até mesmo este *turnover* de íons hidrogênio parece insignificante em comparação com aquele que está associado ao *turnover* de adenina nucleotídeo – o movimento de íons hidrogênio que ocorre através da membrana mitocondrial durante a fosforilação oxidativa, assim como a síntese e hidrólise de ATP. Isto foi estimado em 500 mol/24 h. O potencial para que um distúrbio nestes processos cause acidose é claramente colossal, embora, na saúde, as taxas de redução e oxidação de adenina nucleotídeo e de formação e utilização de ATP sejam iguais, de modo que estes processos não têm um efeito líquido sobre a homeostase de íons hidrogênio. Mas isto talvez não seja verdadeiro na doença.

Como resultado do metabolismo oxidativo, o dióxido de carbono é produzido e excretado pelos pulmões. As taxas de formação e excreção são normalmente iguais, mas o dióxido de carbono pode-se combinar com água para formar ácido carbônico, e a produção diária de dióxido de carbono em um adulto em repouso é uma fonte em potencial de aproximadamente 15 a 20 mol de íons hidrogênio. Como já foi referido, os distúrbios que afetam a excreção do dióxido de carbono são uma causa importante de anormalidades da homeostase do íon hidrogênio.

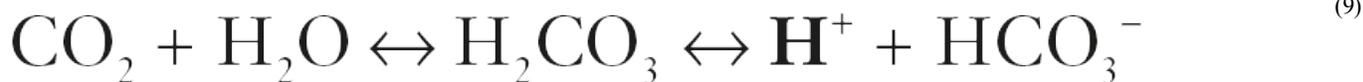
As tendências à alteração da concentração de íons hidrogênio podem ser limitadas até certo ponto pelo tamponamento, mas este processo só pode oferecer uma solução temporária ao desequilíbrio entre as taxas de produção e eliminação de íons hidrogênio, porque os tampões corporais têm limitada capacidade. Os processos fisiológicos geralmente causam reversão parcial na alteração da concentração de íons hidrogênio (veja Compensação, a seguir), mas a correção final de qualquer distúrbio requer a equalização das taxas de produção e eliminação de íons hidrogênio.

Produção de íons hidrogênio

Os processos envolvidos na produção e utilização de íons hidrogênio estão resumidos na [Tabela 5.1](#). Eles englobam: processos envolvendo a formação de dióxido de carbono, reações do metabolismo e processos intermediários envolvendo ácidos "fixos". Além disto, e responsáveis pelo volume de *turnover* de íons hidrogênio, as reações estão envolvidas na completa oxidação dos substratos de energia. Estes processos são interligados, porém é mais instrutivo considerá-los separadamente.

Dióxido de carbono

O papel do dióxido de carbono em relação à formação de íons hidrogênio foi mencionado anteriormente. O dióxido de carbono, produzido pelo metabolismo oxidativo, pode se tornar hidratado para ácido carbônico, um ácido fraco que dissocia-se parcialmente em íons hidrogênio e bicarbonato:



O equilíbrio para esta reação favorece acentuadamente o dióxido de carbono e a água, mas em tecidos contendo carbonato desidratase (p. ex., nas células tubulares nos rins), a taxa de formação de ácido carbônico é maior e pode-se tornar uma importante fonte de bicarbonato e íons hidrogênio.

Metabolismo incompleto de glicose: metabolismo de glicólise e lactato

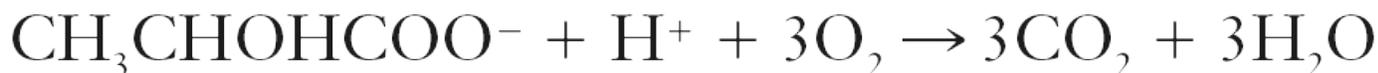
O processo mais familiar de metabolismo intermediário que resulta na formação de íons hidrogênio é a glicólise anaeróbica, o metabolismo de glicose para lactato. A equação geral para esta reação é:



Glicose

Lactato

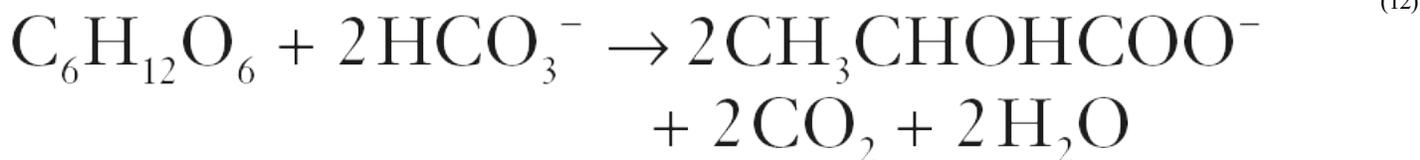
Este processo, que ocorre particularmente no músculo esquelético e nos eritrócitos, resulta na formação de ~1,3 mol de íons hidrogênio por 24 h em homens de 70 kg em repouso. A principal via de eliminação do lactato é a síntese de glicose por meio da gliconeogênese no fígado e rins. A equação geral para este processo é o reverso daquela para a glicólise (sendo comuns a ambas as vias a maioria das enzimas envolvidas, embora algumas sejam únicas). Assim, a gliconeogênese consome íons hidrogênio. Na saúde, a produção e eliminação de lactato são iguais e, da mesma forma, também a produção e eliminação de íons hidrogênio ocorrem por estas vias. Em repouso, a maioria do lactato produzido é convertida em glicose; durante o exercício, quando a produção de lactato é maior, em vez disso, 50% ou mais são completamente oxidados. Este processo também consome os íons hidrogênio que são gerados em sua produção, e resulta na formação de dióxido de carbono e água:



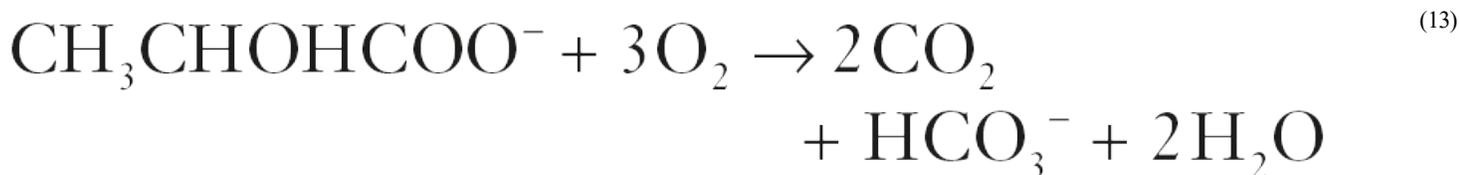
Lactato

Assim, quando a produção e utilização de lactato estão em equilíbrio, não há produção líquida de íons hidrogênio. No entanto, em estados patológicos, o desequilíbrio entre esses processos pode ser responsável pelo desenvolvimento de acidose. (11)

Os íons hidrogênio gerados na produção de lactato serão tamponados principalmente pelo bicarbonato, de modo que a Equação 10 poderia ser escrita:



Claramente, a reação reversa, gliconeogênese, vai regenerar o bicarbonato, e a Equação 11 pode ser reescrita para demonstrar que isto também ocorre com a completa oxidação de lactato:



É pertinente ressaltar que a hiperlactatemia não indica automaticamente uma acidose. Se for o resultado de maior produção de lactato ou de diminuição da excreção, a acidose estará presente somente se os íons hidrogênio produzidos simultaneamente não forem removidos por excreção ou pelo metabolismo. Fluidos intravenosos contendo lactato sódico (p. ex., a solução de Hartmann) são, na realidade, uma fonte de álcali, porque os íons lactato são metabolizados em bicarbonato (Equação 13).

Metabolismo incompleto de triglicérides: cetogênese

A liberação de ácidos graxos livres de triglicérides (triacilglicerol) no tecido adiposo resulta na geração de íons hidrogênio. O processo é exemplificado pela equação:



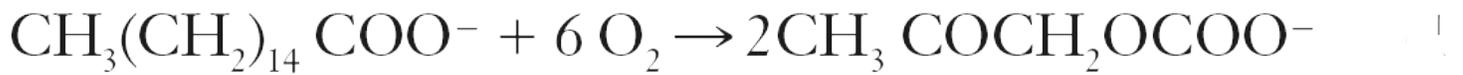
Triglicéride

Ânion de ácido graxo livre



Glicerol

No fígado e tecido adiposo, os ácidos graxos livres podem ser reesterificados para triacilglicerol, um processo que consome três íons hidrogênio para cada molécula de triacilglicerol sintetizada. O metabolismo adicional de ácidos graxos livres para cetonas no fígado (cetogênese) também resulta em produção de íons hidrogênio. Um exemplo da reação, iniciando a partir do palmitato, é:



+

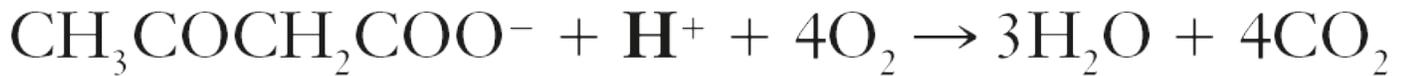
Palmitato

Acetoacetato



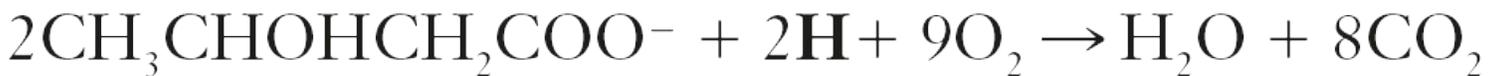
2-hidroxibutirato

Na saúde, este processo pode responder por até 0,4 mol de íons hidrogênio por 24 h, embora em estados patológicos, sua contribuição possa ser muito maior. No entanto, cetoácidos (estritamente, oxoácidos) são utilizados como fontes de energia pelo músculo esquelético e outros tecidos. Sua oxidação consome íons hidrogênio de modo que, na saúde, as taxas gerais de íons hidrogênio, a produção e a eliminação são equivalentes:



II – Acetoacetato

(16)



2 –hidroxibutirato

Em doenças, notadamente na cetoacidose diabética, a excessiva cetogênese é uma causa importante de acidose. Cetonúria pode exacerbar a acidose: os ânions cetoácidos são uma fonte em potencial de bicarbonato de modo que sua perda na urina (na urina ácida ao máximo, cerca da metade dos cetoácidos está presente nessa forma) reduz efetivamente o potencial para a geração de bicarbonato.

(17)

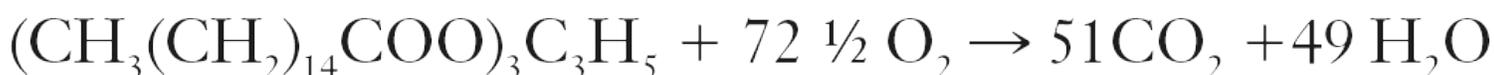
Oxidação completa de glicose e triglicérides

A glicose também pode ser completamente oxidada para dióxido de carbono e água; de fato, esta é a principal via do metabolismo de glicose no corpo.



Este é um processo complexo: a oxidação é indireta, envolvendo a transferência de íons hidrogênio para adenina nucleotídeos, que são principalmente oxidados pelo sistema de transporte de elétrons mitocondriais. Os elétrons são transferidos para oxigênio e a combinação com íons hidrogênio produz água, enquanto a energia liberada é transferida para ATP. Mas como a Equação 18 indica, a completa oxidação de glicose para dióxido de carbono não dá origem à formação líquida de íons hidrogênio: os produtos de sua oxidação são dióxido de carbono e água.

O mesmo é verdadeiro no caso de oxidação completa de triacilgliceróis:

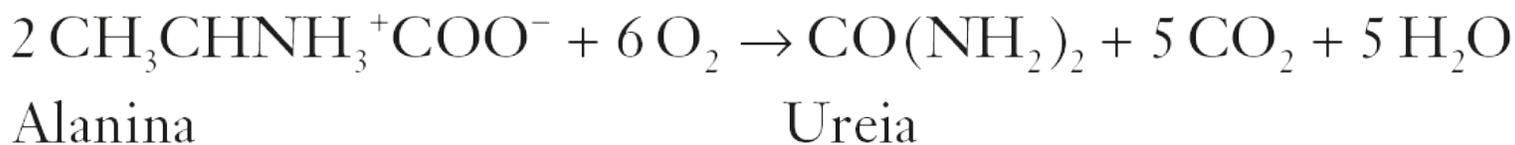


Tripalmitoilglicerol

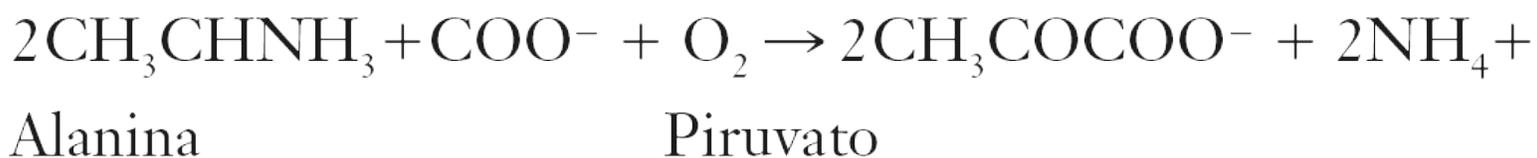
Como ocorre na oxidação da glicose, o processo é muito mais complicado do que parece na Equação 19, envolvendo novamente a redução de nucleotídeos, transferência de elétrons para oxigênio molecular, formação de água e captura de energia em ATP, mas a produção líquida de íons hidrogênio é zero. (19)

Metabolismo do aminoácido

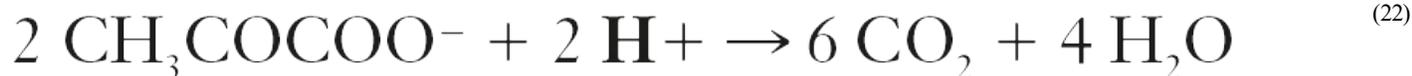
O metabolismo de aminoácidos tanto produz como consome íons hidrogênio, de acordo com o tipo de aminoácido em questão. O metabolismo de aminoácidos neutros eventualmente resulta na formação de ureia e dióxido de carbono, por exemplo:



É instrutivo, porém, examinar este processo em mais detalhes. A maioria dos aminoácidos é metabolizada por (20) transaminação no fígado para produzir o oxoácido correspondente, sendo o grupo amino transferido para 2-oxoglutarato para formar glutamato. O glutamato sofre desaminação oxidativa, sendo o grupo amino convertido em amônio. Os esqueletos de carbono dos aminoácidos em geral são glicogênicos, embora alguns sejam cetogênicos. Finalmente, eles serão completamente metabolizados. Omitindo a etapa de transaminação, os estágios intermediários são:



(21)





Deste modo, embora a síntese de ureia gere íons hidrogênio, estes são utilizados durante o metabolismo do esqueleto de carbono de tal forma que o metabolismo de aminoácidos neutros não resulta em geração líquida de íons hidrogênio *desde que o nitrogênio seja convertido em ureia*. Se isto não ocorrer, o metabolismo destes aminoácidos consome íons hidrogênio. A relevância disto é discutida em seção posterior neste capítulo.

A completa oxidação de aminoácido dibásico resulta na geração de íons hidrogênio, por exemplo para lisina:



Lisina



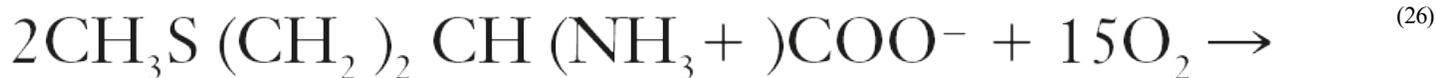
A completa oxidação de ácido dicarboxílico consome íons hidrogênio, por exemplo, para aspartato:



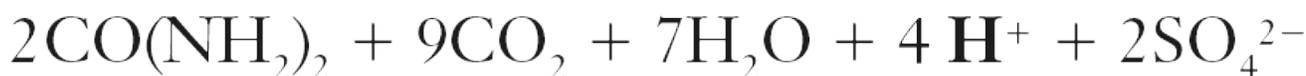
Aspartato



A completa oxidação de aminoácidos contendo enxofre (cisteína, metionina) gera íons hidrogênio, por exemplo para metionina:



Metionina



Em cada um destes três últimos exemplos, assumiu-se que o produto final do nitrogênio amino é a ureia. Caso contrário, o efeito sobre o metabolismo do íon hidrogênio poderia ser diferente.

Em síntese, a composição de aminoácido da proteína dietética e a configuração do metabolismo do aminoácido é de tal forma que, na saúde, há uma pequena produção líquida de íons hidrogênio. Este é eliminado primariamente por excreção renal.

Excreção de íons hidrogênio

Dióxido de carbono

O dióxido de carbono é excretado via pulmões. Os mecanismos de controle respiratório são extremamente sensíveis ao dióxido de carbono de modo que, na saúde (e na ausência de qualquer esforço consciente para hipo ou hiperventilar), a taxa de eliminação de dióxido de carbono se torna igual à taxa de sua produção, enquanto sua concentração sanguínea permanece constante.

íons hidrogênio

O excesso de íons hidrogênio é excretado na urina e porque, em geral, o corpo é um produtor líquido de ácido, a urina geralmente é ácida. Mas antes que a urina seja acidificada, deve haver a completa reabsorção de bicarbonato filtrado.

Reabsorção de bicarbonato. O filtrado glomerular contém bicarbonato na mesma concentração plasmática. Normalmente, a urina é praticamente livre de bicarbonato e, se o bicarbonato filtrado não fosse reabsorvido, o acúmulo de bicarbonato corporal e, portanto, a capacidade de tamponamento, seria depletada rapidamente. A geração de bicarbonato a partir do dióxido de carbono e água também envolve necessariamente a produção de íons hidrogênio.

As membranas luminais das células tubulares renais são relativamente impermeáveis ao bicarbonato, de modo que o bicarbonato filtrado não pode ser reabsorvido diretamente. Em vez disto, ácido carbônico é gerado a partir de dióxido de carbono e água nas células tubulares renais (catalisado por carbonato desidratase) e se dissocia em íons hidrogênio e bicarbonato; os primeiros cruzam as membranas das células luminais na troca por sódio ativamente reabsorvido e reage com o bicarbonato filtrado, gerando dióxido de carbono. Este pode-se difundir dentro das células tubulares e, junto com o dióxido de carbono produzido pelo metabolismo aeróbico, fornece o substrato para a formação contínua de ácido carbônico. Embora o equilíbrio para a reação favoreça o dióxido de carbono e água, a remoção contínua de íons hidrogênio impulsiona a reação catalisada pela enzima na direção de íons hidrogênio e bicarbonato. O bicarbonato assim formado acompanha o sódio quando este é bombeado através das membranas basolaterais das células tubulares dentro do fluido intersticial. O efeito *líquido* é a reabsorção de íons bicarbonato filtrados, com uma quantidade equivalente de íons sódio. Na saúde, a “reabsorção” de bicarbonato ocorre quase inteiramente nos túbulos renais proximais. Este processo está resumido na [Figura 5.2](#).

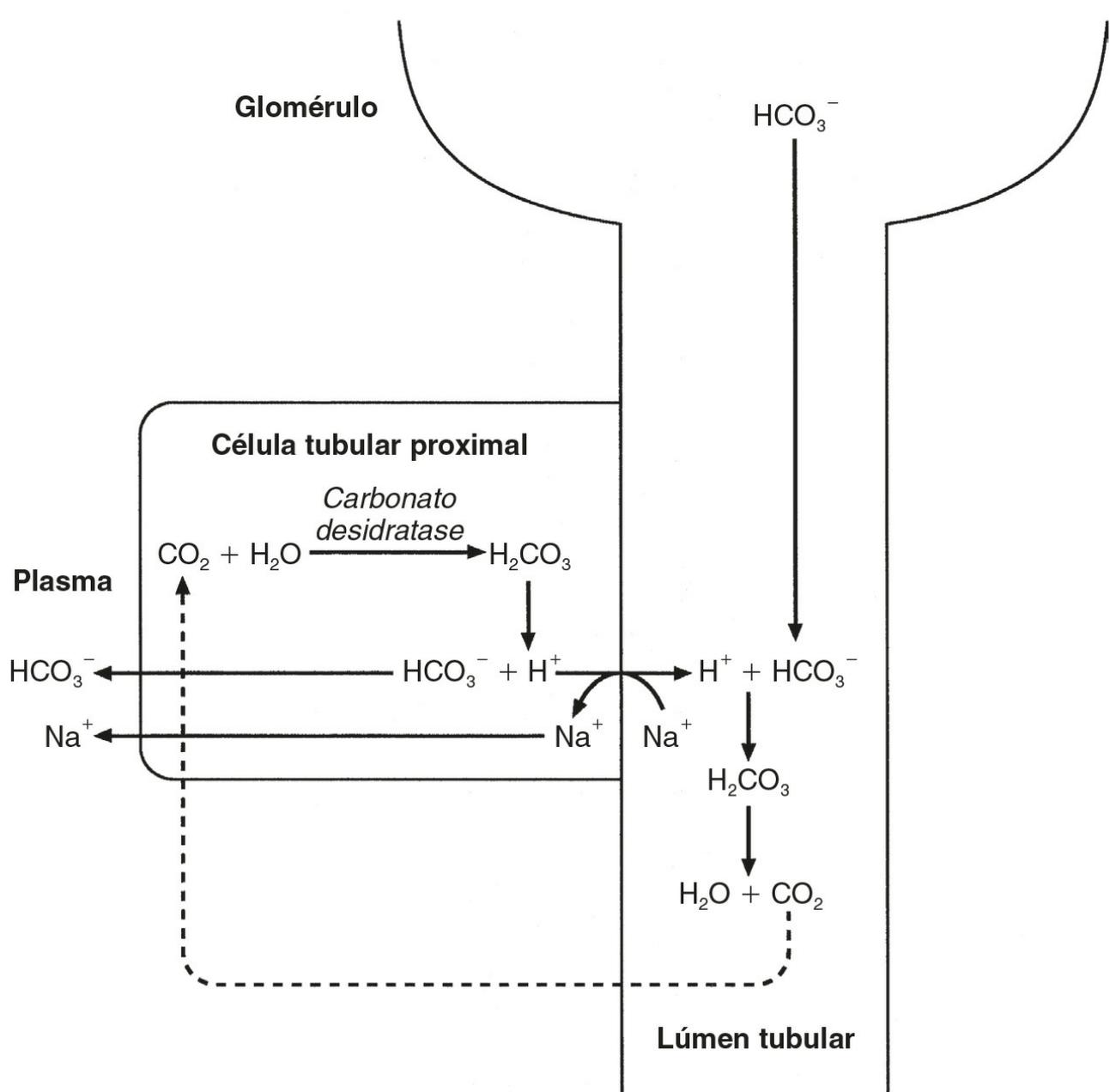


FIGURA 5.2 ■ Reabsorção de bicarbonato filtrado. Os íons bicarbonato não podem ser diretamente reabsorvidos. Em vez disto, íons hidrogênio e bicarbonato são gerados a partir do dióxido de carbono nas células tubulares; os íons hidrogênio são secretados dentro do lúmen tubular na troca por sódio e titulam o bicarbonato filtrado. Um pouco do dióxido de carbono formado desta maneira difunde-se dentro das células tubulares renais. O bicarbonato formado nas células acompanha o sódio à medida que ele é bombeado dentro do fluido intersticial e, conseqüentemente, alcança o plasma.

Acidificação da urina. Quando a reabsorção de bicarbonato é completa, a produção contínua de íons hidrogênio pelas células tubulares renais e seu movimento dentro do fluido tubular constituirão a excreção líquida destes íons hidrogênio. A acidificação da urina é alcançada pela secreção ativa de íons hidrogênio e pela troca de íons hidrogênio/íons potássio pelas células α intercaladas dos túbulos distais e partes proximais dos ductos coletores. Há, porém, um limite que pode ser atingido de acidez na urina. Este limite é um pH de aproximadamente 4,5, equivalente a uma concentração de íons hidrogênio de 38 $\mu\text{mol/L}$. Isto representa um gradiente de concentração de 1.000 vezes em relação ao líquido extracelular, mas, claramente, apenas a excreção de íons hidrogênio livres isoladamente seria insuficiente para remover o ônus diário de ácido produzido pelos processos metabólicos, que é medido em milimoles. Uma significativa excreção ácida é alcançada pelos íons hidrogênio que são tamponados por fosfato, titulando os íons mono-hidrogênio fosfato (HPO_4^{2-}) (a principal forma no plasma e, portanto, o filtrado glomerular) para íons di-hidrogênio fosfato (H_2PO_4^-). Deve-se notar que, uma vez que a formação de íons hidrogênio nas células tubulares renais é acompanhada pela geração estequiométrica de íons bicarbonato, a excreção de íons hidrogênio resulta adicionalmente na regeneração de íons bicarbonato e, portanto, restaura a capacidade de tamponamento. Este processo está resumido na [Figura 5.3](#).

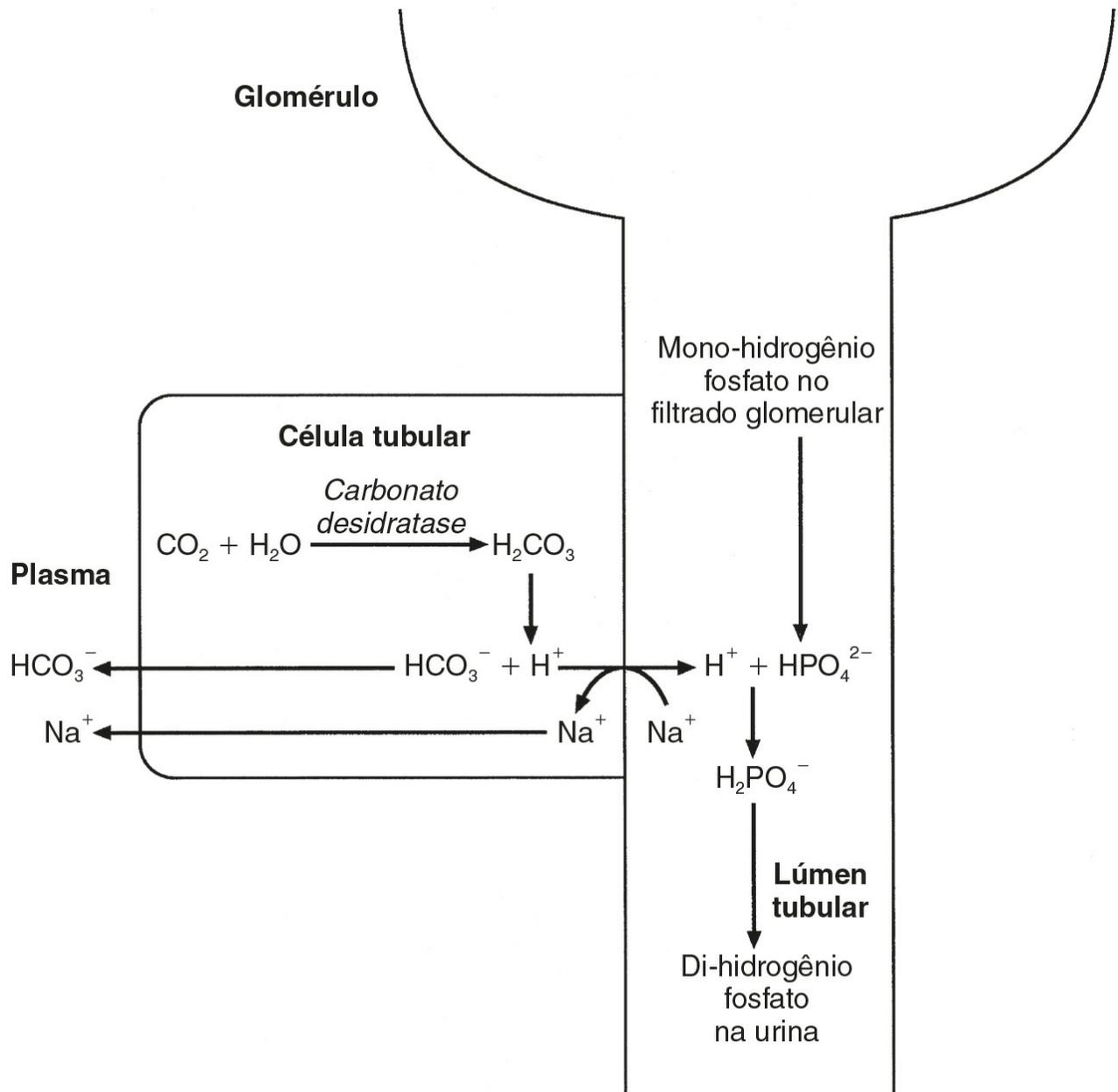


FIGURA 5.3 ■ Excreção renal de íons hidrogênio. Ácido carbônico é gerado a partir do dióxido de carbono e água, e se dissocia em íons hidrogênio e bicarbonato. Os íons hidrogênio são secretados dentro do lúmen tubular na troca por sódio, onde titulam o fosfato mono-hidrogênio para fosfato di-hidrogênio. Os íons bicarbonato e sódio são bombeados das células dentro do fluido intersticial e a partir daí alcançam o plasma.

O papel da excreção urinária de amônio. Embora a urina contenha amônio e, de fato, a quantidade excretada aumente consideravelmente nos estados de acidose crônica, isto não pode, pelas razões indicadas anteriormente, por si só, constituir excreção líquida de íons hidrogênio. O amônio é produzido nas células tubulares renais pela ação da enzima glutaminase sobre a glutamina, do amido do ácido glutâmico (Equação 27) e da desaminação oxidativa de glutamato pela glutamato desidrogenase (Equação 28).



(27)

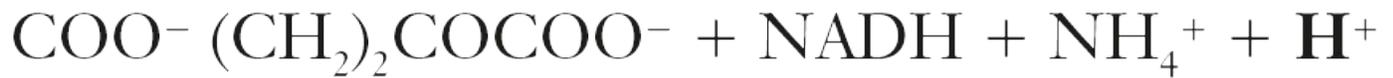
Glutamina



Glutamato



Glutamato



2-oxoglutarato

O glutamato é formado pela transaminação de 2-oxoglutarato com outros aminoácidos, um processo que não envolve ⁽²⁸⁾ a produção ou utilização do íon hidrogênio, e a equação para a síntese de glutamina é o oposto da Equação 27. Assim, a síntese de glutamina é um mecanismo para a eliminação de íons amônio que não produzem íons hidrogênio (ao contrário da síntese de ureia). Embora a subsequente excreção urinária de amônio pareça ser um meio pelo qual os íons hidrogênio podem ser excretados em uma forma tamponada, isto não representa a excreção direta de íons hidrogênio: ao contrário, é um processo pelo qual o nitrogênio pode ser excretado sem a *geração* concomitante de íons hidrogênio. Conforme indicado nas Equações 27 e 28, a produção de amônio a partir de glutamina também produz 2-oxoglutarato: este é um substrato para a gliconeogênese, um processo que *consome* íons hidrogênio.

Na acidose, a síntese de glutamina hepática está aumentada: nos rins, a formação de amônio a partir da glutamina, a excreção urinária de amônio e a gliconeogênese estão todas aumentadas. O resultado *líquido* é a diminuição da formação de íons hidrogênio e maior geração de bicarbonato, os quais tendem a corrigir a acidose. A excreção renal de amônio é ilustrada na [Figura 5.4](#).

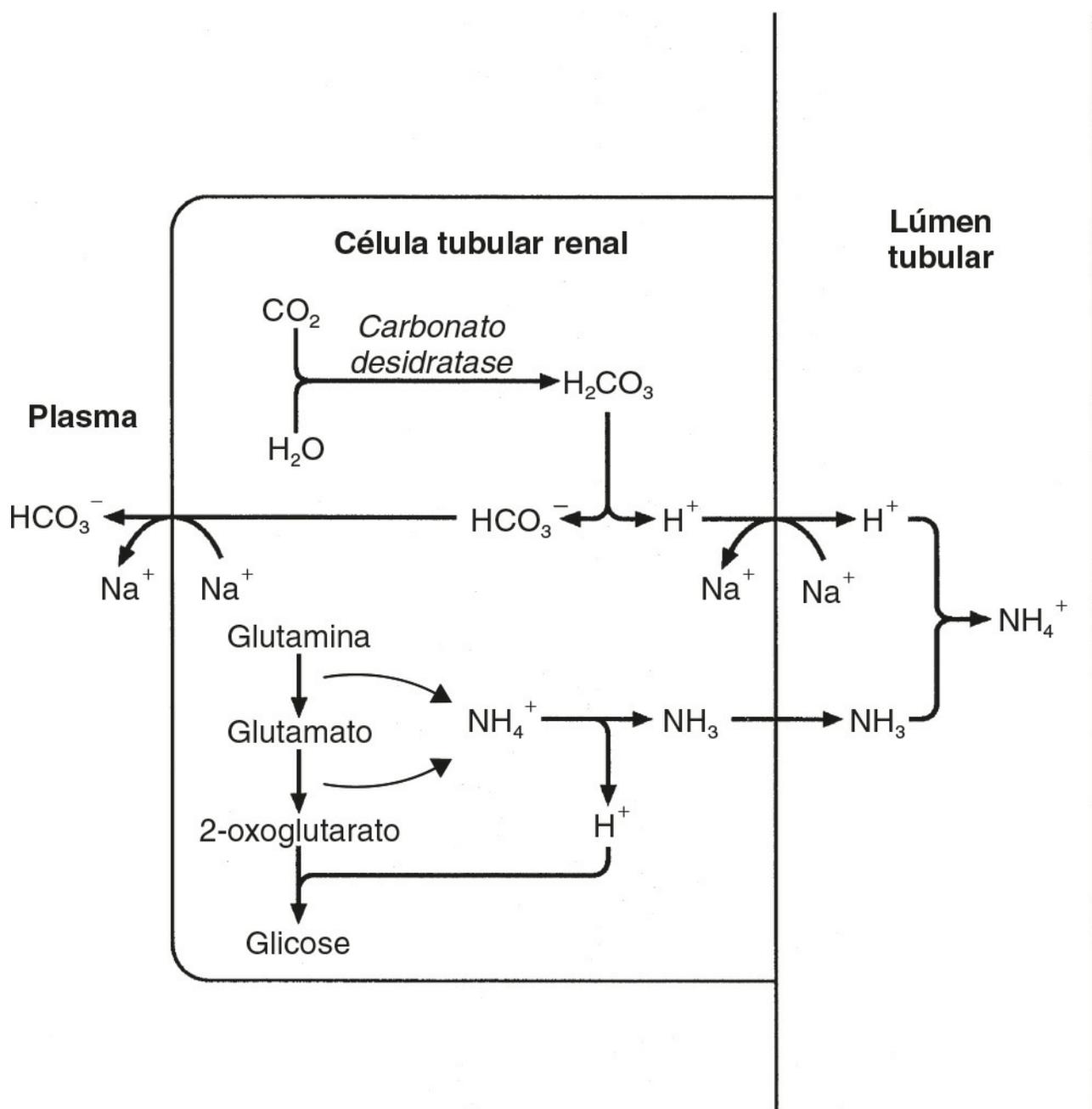


FIGURA 5.4 ■ Excreção renal de amônio. O amônio se forma diretamente de glutamina e glutamato e é excretado na urina. Não há excreção líquida de íons hidrogênio. Este processo é acompanhado pela formação de oxoglutarato, que pode-se submeter à gliconeogênese, e resulta no consumo de íons hidrogênio que são produzidos com bicarbonato a partir de carbônico ácido.

As membranas luminiais das células tubulares renais são realmente impermeáveis aos íons amônio, mas são permeáveis à amônia. A contínua difusão de pequenas quantidades de amônia em equilíbrio com o amônio dentro das células tubulares renais dentro do fluido tubular, resulta na contínua formação de amônia a partir do amônio. Nos lumens dos néfrons, esta amônia é imediatamente convertida em íons amônio. Este processo não acarreta a excreção líquida de íons hidrogênio; de fato, o resultado líquido será o mesmo se os íons amônio fossem transportados diretamente.

O papel do fígado na homeostase do íon hidrogênio. Tradicionalmente, os rins são considerados (junto com os pulmões) os principais órgãos responsáveis pela homeostase do íon hidrogênio, mas o fígado também tem participação, embora sua extensão permaneça controversa. Embora os rins sejam os únicos órgãos capazes de excretar íons hidrogênio do corpo, o fígado tanto os gera quanto os consome. Como indicado anteriormente, ele tem um papel central na produção (p. ex., cetogênese, ureiagênese) e utilização do íon hidrogênio (p. ex., gliconeogênese), no entanto, uma concentração anormal de íons hidrogênio é um achado incomum em pacientes com insuficiência hepática, a não ser que esta seja grave ou haja doença renal associada. Mas isto não deve causar surpresa, uma vez que é bem conhecido que o fígado dispõe de substancial capacidade de reserva, e o comprometimento funcional pode ocorrer apenas em caso de dano hepático massivo. Certamente, há evidência de que o estado ácido-base tem influência sobre a síntese hepática de ureia e a síntese de glutamina, além de afetar o

metabolismo de lactato e cetona. Por exemplo, a acidose tende a estimular a síntese de glutamina hepática e a eliminação de lactato, mas inibe a cetogênese.

Resumo

Três órgãos estão envolvidos na homeostase do íon hidrogênio: os pulmões, os rins e o fígado. A concentração extracelular de íons hidrogênio depende da proporção $PCO_2/[HCO_3^-]$. O centro respiratório é estranhamente sensível à PCO_2 arterial e, graças a uma função respiratória normal, a PCO_2 é mantida dentro de estreitos limites pelas alterações na frequência e profundidade da respiração. Presume-se que a interrupção da excreção de dióxido de carbono leve à acidose potencialmente fatal dentro de 30 min (embora isto seja puramente hipotético, uma vez que insuficiência de suprimento de oxigênio que a acompanha seria fatal antes deste período de tempo).

Quase todo dióxido de carbono produzido a cada dia é excretado através dos pulmões no gás expirado, embora o fígado seja capaz de eliminar uma quantidade muito pequena por meio de carboxilação anaplerótica de piruvato para oxaloacetato. Embora o fígado tanto possa gerar como utilizar íons hidrogênio no metabolismo, somente os rins podem excretá-los do corpo. Em termos de *turnover* total de íons hidrogênio, a quantidade excretada desta maneira é muito pequena. Todavia, ela é de vital importância, e a falha na excreção renal do íon hidrogênio geralmente leva à acidose, ainda que mesmo na lesão renal aguda, se não houver outras causas de acidose, pode levar vários dias até o agravamento da acidose.

Embora qualquer anormalidade de função, seja respiratória, hepática ou renal, possa levar ao desenvolvimento de acidose ou alcalose, alterações nas outras podem melhorar o efeito sobre a concentração arterial de íons hidrogênio. A hiperventilação compensatória vista em pacientes com acidose não respiratória é um exemplo disto. Estes processos compensatórios são de vital importância nos distúrbios da homeostase do íon hidrogênio, e são discutidos em relação às condições específicas em que ocorrem. Porém, é importante apreciar que, ainda que restaurem uma concentração anormal de íons hidrogênio ao normal, ou pelo menos em direção ao normal, eles não corrigem o distúrbio subjacente.

A AVALIAÇÃO DO ESTADO ÁCIDO-BASE

Avaliação clínica

Nenhuma das características clínicas de acidose e alcalose é específica desses distúrbios e podem estar presentes somente quando os distúrbios são graves. As condições que dão origem a acidose e alcalose podem ter características específicas, mas, embora seja importante uma avaliação clínica em pacientes com distúrbios da homeostase do íon hidrogênio, as investigações laboratoriais são vitais para o seu diagnóstico, avaliação de sua gravidade e monitoramento de seu progresso.

Avaliação laboratorial

Concentração de íons hidrogênio e PCO_2

São fundamentais as medições da concentração de íons hidrogênio no sangue arterial (estritamente, atividade) e $PaCO_2$ (o “a” indica arterial e “A” alveolar; neste capítulo, para simplificar, o “a” é omitido, exceto quando isto possa causar ambiguidade) para a avaliação do estado ácido-base. Os analisadores podem expressar a concentração de íons hidrogênio, como pH, mas a unidade SI é a de concentração e o uso da concentração facilita muito a interpretação dos dados.

Como a concentração do íon hidrogênio é determinada pela relação entre PCO_2 e a concentração de bicarbonato, esta concentração não é uma variável independente e o conhecimento desta não é necessário para a caracterização dos distúrbios ácido-base. Os analisadores calculam o bicarbonato de PCO_2 , $[H^+]$ e K_a' , usando a fórmula dada na Equação 7. No entanto, embora K_a' seja supostamente uma constante, há evidência de que possa variar de maneira imprevisível, particularmente em pacientes em estado grave.

A verdadeira concentração de bicarbonato não é prontamente mensurável. A maioria das medições laboratoriais de “bicarbonato” na realidade são medidas do dióxido de carbono total (TCO_2), ao qual o bicarbonato dá, de longe, a maior contribuição, mas também medem o dióxido de carbono dissolvido, ácido carbônico e compostos carbamino (resíduos de histidina nas proteínas que se combinaram com o dióxido de carbono). Em síntese, todas estas outras espécies contribuem apenas com cerca de 10% para o TCO_2 . Deve-se notar que a concentração plasmática e sérica de TCO_2 diminui *in vitro*, uma vez que o dióxido de carbono se perde na atmosfera. Portanto, deve-se ter cuidado ao interpretar seu valor, caso haja qualquer retardo significativo entre o horário da coleta da amostra sanguínea e o da análise do plasma ou soro. O sangue arterial para análise deve ser anticoagulado de maneira adequada; quaisquer bolhas gasosas devem ser expelidas e a amostra protegida da

atmosfera e analisada imediatamente usando a ponta de um instrumento do serviço de coleta ou transportada rapidamente para o laboratório, resfriada, colocando-se em água gelada a seringa em que foi coletada.

Variáveis derivadas

Os avaliadores que medem a concentração de íons hidrogênio e a PCO_2 são denominados genericamente “analisadores de gases sanguíneos”; eles também medem a PO_2 e podem dar outras informações valiosas para a determinação do conteúdo de oxigênio arterial. Eles também geram frequentemente vários termos derivados, incluindo “bicarbonato padrão”, “excesso de base” e “excesso de base padrão”. Estes são termos calculados e nada acrescentam à caracterização dos distúrbios da homeostase do íon hidrogênio, além daquela que pode ser determinada pela consideração de $[H^+]$ e PCO_2 .

Como será visto, o bicarbonato pode ser afetado tanto pelos distúrbios respiratórios como pelos não respiratórios. Bicarbonato padrão é aquela concentração, nesta amostra sanguínea, em que supostamente a PCO_2 é normal. Supostamente elimina-se qualquer contribuição de um distúrbio respiratório, de modo que se considera anormal uma concentração de bicarbonato padrão com indicação da presença de um distúrbio não respiratório da homeostase do íon hidrogênio. O excesso de base é a quantidade calculada de ácido, em milimoles, que teria de ser adicionada a 1 L do sangue do paciente *in vitro* para restaurar ao normal a concentração de íons hidrogênio em uma alcalose (o déficit de base é a cifra correspondente ao álcali na acidose). O excesso de base padrão amplia o excesso de base para incluir todo o compartimento extracelular. O cálculo dessas variáveis derivadas torna as suposições injustificáveis, e os próprios dados podem confundir, em vez de facilitar, a análise dos distúrbios clínicos. A única medida necessária para se deduzir estas variáveis, além de PCO_2 e $[H^+]$, é a concentração da hemoglobina. Portanto, como as unidades deduzidas não incorporam quaisquer outras medidas independentes do estado ácido-base, conseqüentemente não podem dar qualquer informação que não seja derivada somente das variáveis medidas. Além disso, embora seja correto que valores anormais de bicarbonato padrão e de excesso de base indiquem a presença de um componente não respiratório em um distúrbio ácido-base, *elas não distinguem entre se tratar este de um distúrbio primário ou uma resposta compensatória a um distúrbio respiratório primário*.

O déficit de base é usado algumas vezes para calcular a quantidade de bicarbonato necessária para corrigir uma acidose, mas, na prática, se esta for tão grave que se justifique o tratamento com bicarbonato, este deve ser administrado em pequenas quantidades, avaliando-se o efeito por medições frequentes de $[H^+]$ e PCO_2 .

Anion gap

Anion gap ou hiato aniônico ou intervalo aniônico é a soma das concentrações (em mmol/L) dos dois principais cátions no plasma menos os cátions dos dois principais ânions (p. ex., $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$). A concentração total de carga aniônica no plasma deve ser igual à concentração da carga catiônica: o *anion gap* reflete principalmente a natureza aniônica da maioria das proteínas plasmáticas na concentração de íons hidrogênio fisiológicos, embora o fosfato e outros ânions deem uma pequena contribuição. Seu valor normal relaciona-se às concentrações da espécie que a determinam, e é ~15 mmol/L.

A determinação do *anion gap* pode ser útil na determinação da causa de acidose não respiratória. Quando a acidose se deve à perda de bicarbonato (p. ex., acidoses tubulares renais, perda de bicarbonato do intestino), há maior retenção de cloreto renal; a perda de bicarbonato é reposta pelo cloreto, e o *anion gap* não é afetado. Por outro lado, quando a acidose se deve à ingestão ou geração excessiva de ácidos, os ânions associados (p. ex., lactato) substituem o bicarbonato quando este é consumido pelo tamponamento, e o *anion gap* é aumentado. Na prática, a determinação do *anion gap* provavelmente só será útil se a causa da acidose ainda não for óbvia. Certamente não substitui uma cuidadosa avaliação clínica. Para o seu cálculo, a concentração plasmática de cloreto deve ser conhecida, e, no Reino Unido, em geral esta deve ser solicitada individualmente, em vez de ser disponibilizada como parte de um perfil de testes. Além disto, a imprecisão do valor do *anion gap*, que se soma às imprecisões de cada uma das medições dos analisados necessárias para o seu cálculo, precisa ser levada em consideração.

Outras investigações

Outras medições bioquímicas podem ser valiosas na avaliação dos distúrbios da homeostase do íon hidrogênio sob certas condições, por exemplo em pacientes com diabetes, em neonatos e em pacientes envenenados. Estas medidas são discutidas nas seções a seguir.

DISTÚRBIOS DA HOMEOSTASE DO ÍON HIDROGÊNIO

Introdução

Embora sejam diferentes em sua patogênese, a compreensão dos distúrbios da homeostase do íon hidrogênio é facilitada se forem considerados de maneira similar. Os processos envolvidos são: a geração do distúrbio, tamponamento, compensação fisiológica e correção final. Na prática, geralmente há sobreposição entre estes processos.

Os distúrbios da homeostase de íons hidrogênio podem ser simples, ou seja, envolvendo apenas um único tipo de distúrbio, ou mistos (dois ou mais distúrbios que surgem juntos). A não ser que sejam corrigidos rapidamente, os distúrbios simples geram tipicamente alterações secundárias, que, em termos de concentrações de bicarbonato e PCO_2 , podem assumir as características de distúrbios mistos.

Acidose não respiratória

Esta desordem pode-se desenvolver como consequência de qualquer aumento, ou uma combinação deles, na taxa de geração de íons hidrogênio, diminuição da sua taxa de utilização ou excreção ou da capacidade de tamponamento.

Uma lista de algumas das causas de acidose não respiratória é apresentada no [Quadro 5.1](#). Frequentemente, mais de uma causa pode contribuir para a acidose em um paciente individual. Por exemplo, os pacientes com cetoacidose diabética geralmente são hipovolêmicos e sua função renal está comprometida. Muitas dessas condições são discutidas em detalhes em outros capítulos deste livro; as razões pelas quais podem causar acidose devem estar evidentes desde a primeira seção deste capítulo. Algumas condições de interesse particular são discutidas adiante. Embora muitas destas condições que causam acidose tenham características clínicas, algumas características da acidose, e da resposta corporal a ela, são comuns a todas elas. A acidose não respiratória pode-se desenvolver rapidamente, em especial quando se deve ao aumento da produção de íons hidrogênio ou perda de bicarbonato.

QUADRO 5.1

Algumas causas de acidose não respiratória

Aumento predominante da formação de ácido

- Cetoacidose^a
 - Diabética
 - Alcoólica
 - Da inanição
- Acidose láctica^a
 - Hipóxica (tipo A)
 - Outras causas (tipo B, [Quadro 5.2](#))
- Envenenamento^a
 - Salicilato
 - Álcoois
- Acidoses orgânicas herdadas^a

Diminuição predominante da excreção de ácido

- Acidose urêmica^b
- Acidoses renais tubulares tipos 1 e 4 ([Tabela 5.3](#))

Ganho predominante de ácido ou substâncias causadoras de acidose

- Ingestão de ácido forte
- Ingestão/infusão de cloreto de amônio
- Alimentação intravenosa com excesso de aminoácidos catiônicos
- Acidose dilucional

Perda predominante de base

- Perda gastrointestinal
- Diarreia
- Fístula pancreática
- Perda renal
- Acidose tubular renal tipo 2
- Tratamento com acetazolamida
- Ureteroenterostomia

Respostas compensatórias na acidose não respiratória

Tamponamento. A tendência ao aumento da concentração de íons hidrogênio será resistida pelo tamponamento; o bicarbonato será consumido, e sua concentração plasmática provavelmente cairá. Nos estágios iniciais de uma condição que pode causar acidose, o tamponamento, junto com maior excreção renal do íon hidrogênio e regeneração de bicarbonato, pode causar o desenvolvimento de uma significativa elevação na concentração do íon hidrogênio. Na acidose crônica, o tamponamento do

íon hidrogênio pelas proteínas teciduais também tem participação importante na limitação da elevação da concentração do íon hidrogênio.

Hiperventilação. Desde que a função respiratória e seu controle estejam normais, a acidose estimula a ventilação por meio do efeito nos quimiorreceptores aórticos e caróticos, e diretamente sobre o centro respiratório. A respiração de Kussmaul – respiração profunda, suspirosa – é característica da acidose não respiratória. Isto não apenas permite a excreção do dióxido de carbono derivado do ácido carbônico produzido pelo tamponamento, mas de fato reduz a PCO_2 , que, por sua vez, tende a reduzir a concentração de íons hidrogênio até o normal. O esforço muscular da própria hiperventilação gera dióxido de carbono, e há um limite inferior para a PCO_2 que pode ser obtida como resultado de hiperventilação (aproximadamente 1,4 – 1,6 kPa). Muitas causas da acidose não respiratória são condições progressivas, e a acidose pode ser tão grave que a compensação respiratória não possa normalizar a concentração de íons hidrogênio. No entanto, quando a acidose é leve apenas, um novo estado estável pode ser alcançado em que a hiperventilação mantém uma concentração de íons hidrogênio que é apenas ligeiramente mais alta que o normal.

O aumento da ventilação e, portanto, a compensação respiratória da acidose não respiratória, desenvolve-se rapidamente, de modo que as alterações previstas de uma acidose não respiratória, não compensada, “pura” (a concentração sanguínea elevada de íons hidrogênio, bicarbonato diminuído e PCO_2 normal) não ocorre. No entanto, a compensação pode levar várias horas para se tornar máxima. Isto porque o dióxido de carbono equilibra-se mais rapidamente através da barreira hematoencefálica do que o bicarbonato. A hiperventilação inicial reduz a PCO_2 no líquido cefalorraquidiano (LCS), conhecido também como líquido cefalorraquidiano (LCR), e conseqüentemente a concentração de íons hidrogênio, e tende a se opor à estimulação da respiração pelos quimiorreceptores periféricos. Somente quando cai a concentração de bicarbonato no LCS é que sua concentração de íons hidrogênio se eleva e o impulso respiratório aumenta. O fenômeno reverso pode ser observado, caso se tente a rápida correção da acidose.

Em pacientes com comprometimento respiratório, a eficácia do processo compensatório pode-se reduzir muito.

Excreção renal de íons hidrogênio. Desde que a causa da acidose não seja disfunção renal e a função renal não esteja comprometida, a concentração urinária de íons hidrogênio eleva-se ao seu máximo valor possível. Porém, a capacidade dos rins de excretar ácido é limitada: a capacidade fixa de tamponamento da urina é aproximadamente 2 a 3 vezes a carga normal de ácido. Neste processo, o fosfato de mono-hidrogênio filtrado é titulado de forma praticamente completa para fosfato de di-hidrogênio. Na acidose leve ou transitória, isto pode ser suficiente para impedir que ocorra um significativo aumento da concentração sanguínea de íons hidrogênio. Se a acidose persistir, porém, ocorre um aumento adaptativo da excreção de íons amônio. A excreção de amônio pode aumentar cinco vezes ou mais. Como discutido anteriormente, apesar de ter se considerado amplamente que isso representa a excreção de íons hidrogênio tamponados, é mais acurado considerar a excreção renal de amônio como a representação de uma via alternativa para a eliminação do amônio que, ao contrário da síntese de ureia, não envolve a geração do íon hidrogênio. A acidose induz aumento da síntese de glutaminase, a enzima responsável pela formação de amônio a partir de glutamina. Deve-se notar, neste sentido, que a gliconeogênese renal, que proporciona uma via para a utilização de 2-oxoglutarato derivado do esqueleto de carbono da glutamina, também está aumentada na acidose.

Características bioquímicas da acidose não respiratória

As principais características da acidose não respiratória são: alta concentração sanguínea de íons hidrogênio e diminuição de bicarbonato. A hiperventilação resulta em diminuição da PCO_2 . A extensão da alteração da PCO_2 prevista para uma determinada diminuição de bicarbonato é discutida posteriormente. A comparação entre a alteração observada e a alteração prevista pode indicar se há um componente adicional ao distúrbio ácido-base.

Além destas alterações, outras conseqüências da acidose, especialmente hiperpotassemia, podem estar presentes, junto com quaisquer características específicas da causa da acidose.

Efeito sistêmico da acidose

Muitos dos efeitos sistêmicos da acidose são comuns à acidose de qualquer causa. O efeito sobre o sistema cardiovascular, a entrega de oxigênio aos tecidos, o sistema nervoso, a homeostase de potássio e osso tem particular significado. A acidose também tem importante efeito no metabolismo intermediário.

O sistema cardiovascular. A acidose tem um efeito inotrópico negativo, embora provavelmente isto só tenha significado na acidose grave. A acidose causa vasodilatação arteriolar e constrição das veias periféricas, mas, em muitas formas da acidose, estas respostas estão obscurecidas por outras influências sobre o tônus vasomotor.

Entrega de oxigênio aos tecidos. A acidose causa um desvio para a direita na curva de dissociação da oxiemoglobina (o efeito de Bohr, p. 90) e isto facilita a entrega de oxigênio aos tecidos. O aumento da concentração de íons hidrogênio reduz as concentrações de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) nos eritrócitos por meio dos efeitos de síntese e de degradação; isto causa um desvio à esquerda na curva, mas, ainda que o efeito de Bohr seja imediato, a queda do 2,3-DPG ocorre em questão de horas. O oposto também é verdadeiro; assim, se a concentração de íons hidrogênio for rapidamente restaurada ao normal, a entrega de oxigênio estará comprometida até que as concentrações de 2,3-DPG retornem ao normal. Este é um risco em potencial, caso se faça uma tentativa de corrigir a acidose rapidamente com a infusão de intravenosa de bicarbonato.

O sistema nervoso. Os pacientes com acidose podem demonstrar comprometimento da consciência em vários graus de gravidade, mas há pouca correlação entre isto e a gravidade da acidose. Em muitos pacientes com acidose, há outros fatores operantes que podem afetar a função do SNC, e alterações do fluxo sanguíneo e da entrega de oxigênio secundária à acidose também podem ser relevantes.

Homeostase do potássio. Há uma associação bem conhecida entre acidose e hiperpotassemia. Isto é multifatorial: geralmente acredita-se que o movimento do íon potássio do compartimento intracelular para o extracelular esteja relacionado ao tamponamento intracelular do íon hidrogênio, mas provavelmente, em grande parte, é o resultado da perda de potássio intracelular no plasma por outras razões, incluindo a diminuição da atividade da ATPase. É de importância prática notar que os estoques totais de potássio corporal são depletados com frequência, apesar da alta concentração plasmática, e o tratamento da acidose pode causar hipopotassemia, se o potássio não for repostado.

Ossos. Na acidose não respiratória crônica, há um significativo tamponamento de íons hidrogênio pelo osso, acompanhado de descalcificação, levando ao equilíbrio negativo de cálcio. Este é um fator contribuinte para a osteodistrofia renal, a doença óssea da doença renal crônica. Além disso, a acidose tende a aumentar a concentração de cálcio ionizado e, da mesma forma, a carga filtrada apresentada aos túbulos renais; a reabsorção de cálcio renal pode estar reduzida bem como a síntese de calcitriol.

Outros efeitos. A acidose aguda pode causar leucocitose; a acidose crônica pode ter um efeito prejudicial no equilíbrio de nitrogênio e a resistência à insulina pode ser uma característica tanto da acidose aguda como da crônica.

Tratamento da acidose não respiratória

O manejo lógico da acidose não respiratória é tratar de maneira apropriada a(s) causa(s) subjacente(s) do distúrbio. Porém, isto não sempre é possível e, então, se a própria acidose tiver um efeito adverso significativo sobre o paciente, pode ser necessário tentar reduzir a concentração sanguínea de íons hidrogênio com a administração de álcali. As vantagens potenciais são a reversão do efeito discutido anteriormente, incluindo a hiperventilação, que pode ser particularmente angustiante para um paciente consciente. Mas há desvantagens significativas. Como indicado anteriormente, a rápida correção de uma acidose pode ter um efeito adverso sobre a entrega de oxigênio aos tecidos. Quando a acidose está associada à presença de ânions orgânicos (p. ex., lactato, acetoacetato), o metabolismo contínuo destes após a correção da acidose (em vez de concomitante à correção, como aconteceria se a causa subjacente fosse revertida) pode, por meio do consumo de íons hidrogênio, causar a queda da concentração sanguínea destes. Este é um fenômeno de rebote e não apenas uma consequência direta da excessiva administração de álcali.

O álcali usado mais frequentemente, quando é considerado necessário para corrigir uma acidose, é o bicarbonato de sódio. O tamponamento de íons hidrogênio resultará na formação de dióxido de carbono e a PCO_2 sanguínea poderá se elevar. Como o dióxido de carbono equilibra-se através da barreira hematencefálica mais rapidamente que o bicarbonato, o aumento resultante do dióxido de carbono do LCS pode causar uma elevação paradoxal na concentração de íons hidrogênio no LCS. Isto pode perpetuar a hiperventilação, ainda que o estímulo periférico seja reduzido pela restauração da concentração sanguínea de íons hidrogênio ao normal.

Há um consenso geral de que, em casos não complicados, sob outros aspectos, de acidose não respiratória com causa reversível (p. ex., cetoacidose e algumas formas de acidose láctica), a administração de bicarbonato não deve ser considerada, a não ser que a concentração arterial de íons hidrogênio seja incomumente severa (p. ex. >100 nmol/L). Na lesão renal aguda, no entanto, a administração de bicarbonato pode ter um efeito rápido e benéfico sobre hiperpotassemia perigosa, enquanto o tratamento de reposição renal é posto em prática. Se for administrado bicarbonato intravenoso, isto deverá ser feito em uma série de pequenas quantidades (p. ex., 50 mmol) em solução isotônica (a não ser que haja risco de sobrecarga de fluido, quando pode ser usada uma solução hipertônica); após cada infusão, o paciente deve ser reavaliado clinicamente e o $[H^+]$ arterial e a PCO_2 medidos.

O uso de bicarbonato no tratamento de acidose tubular renal (ATR) é discutido na página 80.

Causas específicas de acidose não respiratória

Cetoacidose. Cetoacidose diabética é discutida em detalhes no [Capítulo 16](#). A anormalidade primária é o aumento da lipólise e cetogênese (produção dos ácidos acetoacético e 2-hidroxi-butírico [β -hidroxi-butírico]), junto com a menor utilização destes ácidos. Além disso, a desidratação pode diminuir a taxa de filtração glomerular (TFG) e prejudicar a excreção renal de íons hidrogênio. Alguns pacientes também têm acidose láctica (a seguir). Vale notar que a resolução da acidose e a melhora clínica do nível de consciência podem estar em defasagem após a correção da hiperglicemia e da cetose nessa condição. Quando a normovolemia é restaurada com a administração de solução salina a 0,9%, a excreção renal de sódio junto com ânions cetoácidos resulta na perda de uma fonte de bicarbonato e há tendência à acidose hiperclorêmica, que pode não se reverter tão rapidamente.

A cetoacidose também pode ocorrer em associação à ingestão de álcool ([Cap. 40](#)), tipicamente em alcoólicos, em um ou mais dias após uma bebedeira, de tal forma que o etanol pode não ser detectável no sangue no momento em que a acidose se torna aparente. A cetoacidose se desenvolve como resultado de uma combinação de fatores, que estão resumidos na [Tabela 5.2](#). O termo cetoacidose é uma designação relativamente errônea quando aplicado a esta condição; a oxidação de etanol para acetaldeído e acetato aumenta a relação $[NADH]/[NAD^+]$ e conseqüentemente a relação $[2\text{-hidroxi-butirato}]/[acetoacetato]$, de modo que os testes da fita para detecção de cetonas urinárias (que não detectam 2-hidroxi-butirato) podem ser negativos ou apenas fracamente positivos.

TABELA 5.2 Fatores envolvidos na patogênese da cetoacidose alcoólica

Fator	Mecanismo(s)
Jejum	Diminuição da insulina e aumento dos hormônios contrarreguladores, ^a levando a: aumento da lipólise aumento da cetogênese menos utilização das cetonas
Hipoglicemia	Efeito de jejum exacerbado
Desidratação	Aumento dos hormônios contrarreguladores Excreção prejudicada da cetona renal Secreção prejudicada de insulina ^b
Etanol	Metabolismo inibe a lipólise, mas a lipólise é estimulada à medida que o etanol é eliminado do sangue

^aOs hormônios contrarreguladores incluem glucagon, adrenalina (epinefrina) e cortisol.

^bVia de estimulação de receptores α -adrenérgicos pela adrenalina (epinefrina).

Em ambos os tipos de cetoacidose, pode ocorrer significativa excreção de ácidos orgânicos na urina; na menor concentração urinária alcançável de íons hidrogênio, cerca de 50% de 2-hidroxi-butirato, mas apenas 10% de acetoacetato, se encontram na forma de ácido não dissociado. Embora isso seja vantajoso já que representa uma via de excreção de íons hidrogênio tamponados, o fato de que o volume de acetoacetato e 50% de 2-hidroxi-butirato sejam excretados como cátions orgânicos tem conseqüências adversas. Isto requer a excreção obrigatória de sódio e potássio como os ânions acompanhantes, contribuindo, assim, para seus déficits, além de remover o substrato para a posterior regeneração de bicarbonato por meio da oxidação destes ânions. É interessante notar que, em pacientes com cetoacidose com função renal precária (em que ocorrerá menos excreção e ânions orgânicos), a extensão da queda da concentração plasmática de bicarbonato no momento da internação tende a se equiparar ao aumento do *anion gap* e nas concentrações plasmáticas dos ânions de ácido orgânico; em contraste, em pacientes com boa função renal, o *anion gap* é menor e a concentração plasmática de cloreto é maior. Uma terceira, mas rara, causa de cetoacidose é a inanição grave.

A descarboxilação não enzimática de acetoacetato para acetona consome íons hidrogênio, mas acrescenta-se à carga de dióxido de carbono a ser excretada.

Outros distúrbios ácido-base associados ao álcool. Pode ocorrer uma variedade de outros distúrbios ácido-base em associação à ingestão de álcool. Em sujeitos normais, a grave hipoglicemia que pode ocorrer quando o etanol é ingerido após um período sem alimentos, pode ser acompanhada por leve acidose láctica. Em alcoólicos crônicos, vômito intenso pode causar uma alcalose não respiratória, e a contínua ingestão de etanol pode causar acidose láctica.

Em pacientes com cirrose, o álcool pode precipitar encefalopatia hepática, que geralmente está associada à alcalose respiratória, como resultado de estimulação do centro respiratório pela amônia e outras toxinas nitrogenosas.

Acidose láctica. O lactato é formado a partir de piruvato como produto final da glicólise. A concentração venosa normal de lactato plasmático é 0,6 a 1,2 mmol/L, tendendo à extremidade mais baixa dessa faixa durante o jejum e à extremidade mais alta após as refeições. Concentrações de até 10 mmol/L podem ocorrer durante exercício físico intenso, mas caem rapidamente após o término deste. O lactato é gerado pela glicólise, principalmente no músculo esquelético, cérebro, eritrócitos, pele e intestino, e é eliminado pela gliconeogênese no fígado e rins, fornecendo, assim, importante fonte de glicose, e pela oxidação completa.

O ácido láctico é um ácido forte e praticamente se dissocia completamente em concentrações fisiológicas normais de íons hidrogênio. Assim, a geração de lactato é sempre acompanhada pela geração equimolar de íons hidrogênio. O tamponamento ou outros processos compensatórios podem prevenir uma significativa elevação na concentração de íons hidrogênio, de modo que hiperlactatemia nem sempre está associada à acidose, mas se a concentração de lactato for superior a cerca de 5 mmol/L, geralmente a concentração de íons hidrogênio está elevada.

A acidose láctica pode ocorrer como resultado de excessiva formação de lactato ou menor eliminação de lactato ou uma combinação de ambas. Por convenção, divide-se a acidose láctica em tipo A (hipóxica) e tipo B, em que a hipóxia não é o evento primário. As causas da acidose láctica tipo B incluem a exposição a fármacos, toxinas e outras substâncias químicas, doença hepática grave e certas doenças metabólicas herdadas. Algumas das causas mais importantes da acidose láctica estão indicadas no [Quadro 5.2](#). Esta lista não pretende ser exaustiva; muitas condições raras referidas como causadoras de acidose láctica e algumas condições, que apenas ocasionalmente a causam, não foram incluídas.

QUADRO 5.2

Algumas causas de acidose láctica

Tipo A

- Choque (hemorrágico, cardiogênico etc.)
- Hipóxia grave
- Exercício intenso

Tipo B

- Associada à ingestão de fármacos etc.
 - Biguanidas (especialmente fenformina)
 - Etanol
 - Administração de frutose (também sorbitol)
- Associada a doenças metabólicas herdadas
 - Deficiência de frutose 1,6-difosfatase
 - Deficiência de piruvato carboxilase
 - Deficiência de piruvato desidrogenase
 - Deficiência de glicose 6-fosfatase (doença do armazenamento de glicogênio tipo I)
- Outras causas
 - Insuficiência hepática
 - Deficiência de tiamina
 - Miopatias metabólicas etc.

A acidose láctica tipo A é a variedade mais comum. Deve-se primariamente ao aumento da formação de lactato, como consequência de hipóxia tecidual, resultando, por exemplo, de choque cardiogênico ou hemorrágico. Aproximadamente metade do lactato é produzida pelo intestino. A eliminação diminuída de lactato também é importante. A captação e metabolismo hepático de lactato podem estar reduzidos na acidose e quando a perfusão é menor. O efeito da acidose no sistema cardiovascular (inotropismo negativo e vasoconstrição) pode comprometer mais a perfusão tecidual (de tal forma que, no intestino, pode-se desenvolver uma espiral maligna, pela qual a vasoconstrição esplâncnica induzida pela própria acidose contribui para isto). Embora um desvio à direita induzido pela acidose na curva de dissociação da oxiemoglobina possa promover a entrega de oxigênio para os tecidos, a acidose láctica tipo A pode-se tornar autoperpetuante, a não ser que medidas vigorosas sejam tomadas para reverter o distúrbio e tratar a causa de base. O prognóstico é pobre e parece estar diretamente relacionado à concentração sanguínea de lactato, e a mortalidade excede 80% com uma concentração >9 mmol/L. O tratamento específico da acidose, por exemplo pela criteriosa administração de bicarbonato, foi descrito anteriormente. Medidas para corrigir a causa de base são mais importantes.

Os mecanismos do acúmulo de lactato na acidose láctica tipo B são variáveis. As descrições clássicas desta condição relacionam-se à acidose láctica induzida por fenformina; a fenformina é uma biguanida anteriormente usada no tratamento de diabetes melito tipo 2. Ela causa acidose láctica primariamente como resultado da menor utilização de lactato para a gliconeogênese, mas a produção aumentada também pode contribuir. A acidose láctica frequentemente leva ao choque, e o aumento da produção pode, então, se tornar o mecanismo predominante. A metformina, também uma biguanida, tem baixo risco de causar acidose láctica exceto em pacientes com comprometimento renal, nos quais não deve ser usada.

As doenças metabólicas herdadas, mostradas no [Quadro 5.2](#), são um útil paradigma para ilustrar os mecanismos que podem levar ao acúmulo de lactato ([Fig. 5.5](#)). Duas reações na via glicolítica não são simplesmente reversíveis por gliconeogênese. Tanto a deficiência de frutose 1,6-difosfatase e piruvato carboxilase, as enzimas que catalisam essas etapas na gliconeogênese, estão associadas ao acúmulo de lactato, particularmente quando a produção está aumentada, por exemplo, durante o exercício. Na deficiência de glicose 6-fosfatase, a glicose 6-fosfato liberada do glicogênio não pode ser convertida em glicose e, então, é metabolizada, através da via glicolítica em lactato, particularmente quando a glicogenólise é estimulada, por exemplo

durante o jejum. A piruvato desidrogenase é responsável pela conversão de piruvato em acetilcoenzima A, que, subsequentemente, entra no ciclo do ácido tricarboxílico: sua deficiência diminui o piruvato e, conseqüentemente, a oxidação do lactato.

A associação entre álcool e ácido láctico, mencionado anteriormente, não é confinada ao etanol. Metanol e etilenoglicol são metabolizados pela álcool desidrogenase e as reações consomem NAD^+ , que então não é disponibilizado para a reação da lactato desidrogenase. Particularmente no caso de envenenamento por etilenoglicol, outros ácidos (p. ex., ácidos glicólico e glioxílico) também contribuem para a acidose (deve-se notar, porém, que o glicolato pode causar aparente elevação na concentração de lactato em ensaios com lactato empregando lactato oxidase).

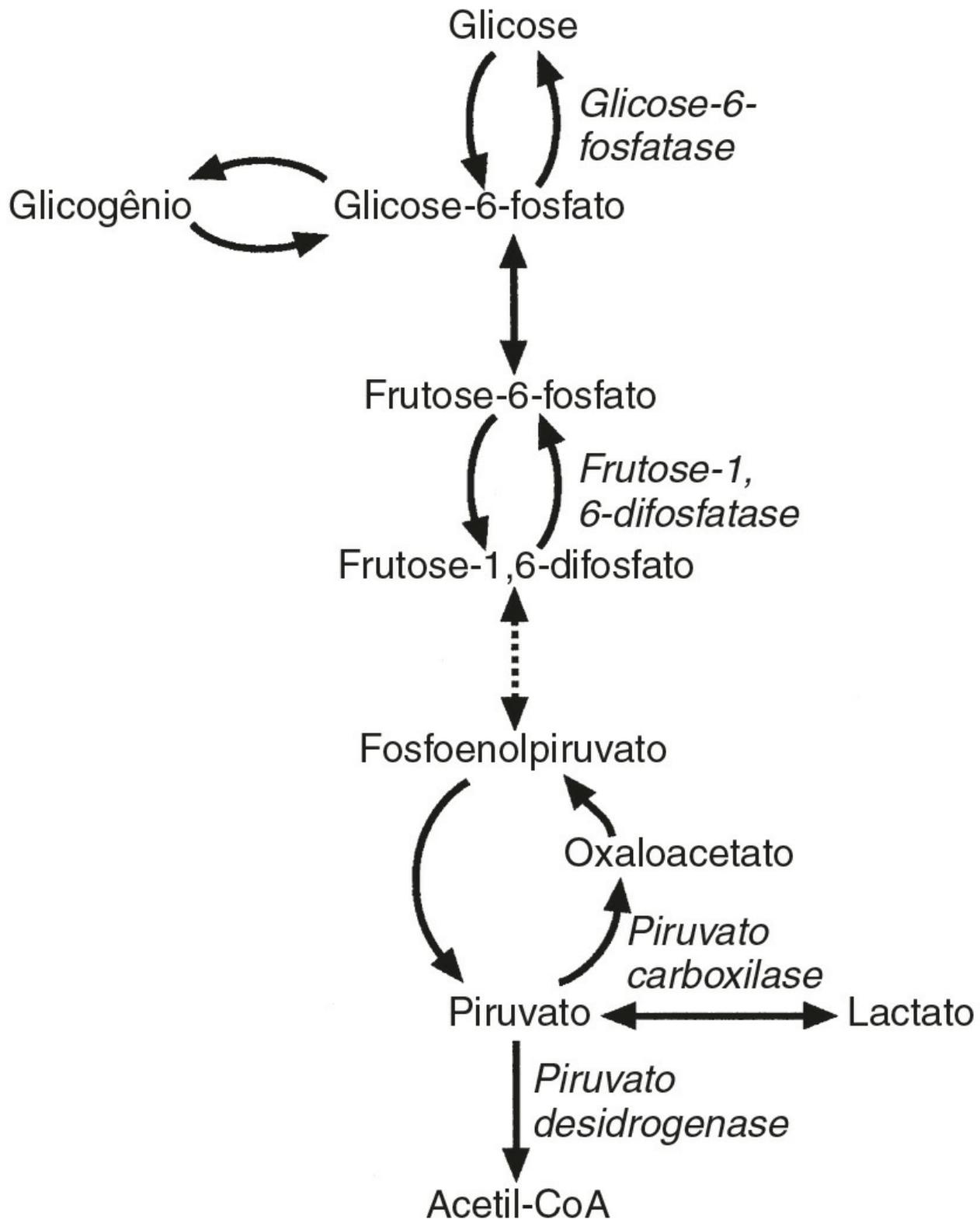


FIGURA 5.5 ■ Reações-chave da glicólise/gliconeogênese. Doenças metabólicas herdadas que afetam as enzimas indicadas podem causar acidose láctica, por meio de bloqueio da gliconeogênese (frutose 1,6-difosfatase e deficiências de piruvato descarboxilase), oxidação piruvato (deficiência de piruvato desidrogenase) ou aumentando a glicólise (deficiência de glicose 6-fosfatase). Reações intermediárias foram omitidas em benefício da clareza.

A hiperlactatemia é comum em pacientes com insuficiência hepática aguda grave, mas, em muitos destes pacientes, o distúrbio ácido-base predominante não é a acidose, mas acredita-se que a alcalose, seja a respiratória (como um resultado de estimulação direta do centro respiratório pelas toxinas) ou a não respiratória, é causada pela diminuição na ureiagênese de tal forma que o consumo de íons hidrogênio, durante a oxidação dos esqueletos de carbono dos aminoácidos, não é equilibrado pela formação de íons hidrogênio.

O isômero de ácido láctico, de ocorrência natural no homem, é o L-isômero. A acidose láctica decorrente de acúmulo do D-isômero tem sido relatada em pacientes com alças intestinais e síndrome do intestino curto, resultante da superprodução pela flora intestinal alterada. O diagnóstico pode ser perdido, uma vez que D-lactato não é medido pelos ensaios usuais baseados na lactato desidrogenase.

Acidose dilucional (expansão). A infusão excessiva de solução salina isotônica pode causar acidose leve. A expansão do volume do líquido extracelular (LEC) leva à diminuição dilucional da concentração de bicarbonato, porém, mais importante, a expansão de volume reduz a reabsorção bicarbonato renal. Esta forma de acidose é autocorretiva quando se permite que o volume de LEC volte ao normal.

Acidose na doença renal. A acidose é comum em pacientes com doença renal. Na lesão renal aguda, a acidose é frequentemente multifatorial. Os pacientes geralmente estão em choque e podem apresentar aumento na produção de ácido, enquanto a não produção urinária impede a excreção renal de ácido. Na doença renal crônica, a urina geralmente pode estar acidificada ao máximo – ou seja, a concentração de íons hidrogênio pode estar elevada (o pH diminuído) na mesma extensão ocorrida em indivíduos normais (exceções incluem doença renal que afeta particularmente a medula, por exemplo pielonefrite crônica, em que a acidificação pode estar prejudicada). Nos estágios iniciais, o desenvolvimento de hiperfosfatemia resulta em aumento da quantidade de fosfato filtrado em cada néfron, e a reabsorção de fosfato está diminuída secundariamente à secreção aumentada de hormônio paratireóideo. Isto pode permitir a excreção de uma carga normal de íons hidrogênio tamponados por fosfato. No entanto, embora néfrons individuais possam secretar uma quantidade normal ou até maior de amônio, a excreção geral de amônio diminui no início da doença renal crônica e, como consequência, desenvolve-se acidose sistêmica. Porém, a acidose grave não é usual na doença renal crônica, com a concentração plasmática de bicarbonato raramente abaixo de 10 a 12 mmol/L. Este é um resultado de extenso tamponamento de íons hidrogênio pelo osso, um fator de importância na patogênese de osteodistrofia renal. A acidose urêmica é um exemplo de um tipo de acidose em que o tratamento com álcali é benéfico, ainda que normalmente seja com carbonato de cálcio oral em vez de bicarbonato de sódio a fim de reduzir o risco de sobrecarga de sódio e também liga fosfato.

O comprometimento da função tubular renal é uma causa importante de acidose. Três síndromes distintas de acidose tubular renal (ATR) foram descritas: ATR tipo 1 ou distal (às vezes referida como ATR “clássica”; tipo 2 ou ATR proximal, e tipo 4 ou ATR hipercalêmica. Tanto o tipo 1 como o tipo 4 devem sua patogênese a mecanismos defeituosos nos túbulos distais: algumas vezes são chamados de ATR hipo e hiperpotassêmica distal, respectivamente. Suas características principais estão sumarizadas na [Tabela 5.3](#).

TABELA 5.3 Algumas causas e características de acidose tubular renal

Tipo	Patogênese	Causas	Características
1 (distal)	Capacidade comprometida de gerar gradiente [H ⁺] entre o sangue e o lúmen tubular	Doença autoimune idiopática herdada: Lúpus eritematoso sistêmico Cirrose biliar primária Síndrome de Sjögren Mieloma múltiplo Fármacos: Anfotericina Lítio Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) Doença renal: Nefropatia analgésica Nefropatia falciforme Nefrocalcinose	pH urinário mínimo >5,5 Hipocalcemia Hipocitraturia Hipercalcúria Nefrocalcinose Cálculos renais Raquitismo Osteomalacia
2 (proximal)	Reabsorção prejudicada de bicarbonato filtrado	Doença metabólica idiopática herdada: Tirosinose Cistinose Intolerância hereditária à frutose Doença de Wilson Medicamentos e toxinas: Chumbo, mercúrio, acetazolamida Miscelânea:	pH urinário mínimo de 4,5 se o [HCO ₃ ⁻] plasmático estiver baixo Hipocalcemia Glicosúria Uricosúria Aminoacidúria Hiperfosfatúria Hipofosfatemia Raquitismo Osteomalacia Poliúria

		Mieloma múltiplo Amiloidose Síndrome de Sjögren	Sede
4 (hipercalêmico)	Hipoaldosterismo	Insuficiência adrenal Doença renal: Nefropatia diabética Nefropatia intersticial Medicamentos: Indometacina Espironolactona	pH urinário mínimo >5,5 ^a Hiperpotassemia Baixa [renina] plasmática Baixa [aldosterona] plasmática

^a O pH mais baixo da urina pode ser encontrado nos defeitos de velocidade.

A acidificação urinária normal requer a geração de um gradiente de quase 1.000 vezes a concentração de íons hidrogênio entre o sangue e o lúmen do néfron, e ATR tipo 1 pode-se dever à falha em manter este gradiente porque os íons hidrogênio secretados se difundem para dentro das células tubulares ou pela secreção defeituosa dos mesmos. Pode ser herdada como um defeito isolado (autossômico dominante) ou ser adquirida. É incomum, no caso de acidose sistêmica, há desperdício associado de potássio, levando à hipopotassemia, em parte porque mais potássio é excretado para manter a neutralidade eletroquímica e, em parte, porque o comprometimento da excreção de íons hidrogênio prejudica a reabsorção de sódio e pode levar ao aldosteronismo secundário. O tamponamento de ácido no osso contribui para a hipercalciúria e há risco de nedrocalcínose. A ATR tipo 1 é tratada tipicamente com quantidades modestas de bicarbonato de sódio oral (tipicamente 2 a 3 mmol/kg de peso corporal/dia; cf. ATR tipo 2, adiante); suplementos de potássio, diuréticos de citrato e tiazídicos (que aumentam o sódio tubular proximal – e portanto bicarbonato – reabsorção pela indução da contração de volume) também podem ser úteis. O objetivo principal do tratamento é possibilitar o crescimento normal de crianças e corrigir a doença óssea, bem como reduzir o risco de dano renal em adultos.

A ATR tipo 2 é menos comum que a de tipo 1. É decorrente de falha na reabsorção de bicarbonato tubular proximal, que leva à bicarbonatúria. A queda na concentração de bicarbonato plasmático causa acidose sistêmica, mas quando há queda da quantidade de bicarbonato filtrado, cai a quantidade apresentada aos túbulos proximais para reabsorção, e o bicarbonato pode ser completamente reabsorvido. Uma vez que o mecanismo de acidificação distal é normal, a excreção de uma urina ácida é possível, embora somente à custa de uma acidose sistêmica. A concentração plasmática de bicarbonato é tipicamente 15 a 20 mmol/L. A ATR tipo 2 geralmente está associada a outras anormalidades da função tubular proximal, por exemplo, glicosúria, aminoacidúria, hipercitrátúria e fosfatúria; pode ser uma característica das doenças herdadas (classicamente, a síndrome de Fanconi causada por cistinose) ou ser adquirida. A concentração plasmática de potássio geralmente é normal ou apenas ligeiramente diminuída. A hipercalciúria não é uma característica da ATR tipo 2. No entanto, a doença óssea metabólica (raquitismo em crianças, osteopenia em adultos) ocorre frequentemente. Ela é, em parte, uma consequência direta da acidose; a síntese defeituosa de calcitriol e hipofosfatemia também podem ser fatores contribuintes. A correção da acidose na ATR tipo 2 requer a ingestão de quantidades muito maiores (tipicamente 5 a 15 mmol/kg de peso corporal/dia) de bicarbonato do que as necessárias na ATR tipo 1. O tratamento apropriado é particularmente importante em crianças, para otimizar o crescimento (a condição, em qualquer caso, é rara em adultos). A reposição de bicarbonato leva à bicarbonatúria e ao desperdício de potássio; também é necessária a reposição de potássio.

A acidose tubular renal tipo 4 pode ser subdividida nos dois tipos. Os chamados “defeitos de velocidade” (que ocorrem com mais frequência) estão associados à secreção reduzida de aldosterona, resultante de doença adrenal primária ou doença renal em que a secreção de renina está prejudicada (p. ex., nefropatia diabética, nefropatia tubulointersticial). Eles também podem ser vistos nas síndromes de resistência à aldosterona, em pacientes sob tratamento com espironolactona e em pacientes tratados com drogas anti-inflamatórias não esteroides (nos quais é, provavelmente, o resultado da diminuição na secreção de renina secundária à síntese reduzida de prostaglandina renal). A acidose se deve, em parte, à reduzida secreção de íons hidrogênio secundária à diminuição da reabsorção de sódio, e geralmente responde ao tratamento com pequenas doses de um mineralocorticoide sintético junto com bicarbonato, diuréticos ou resinas de troca iônica para corrigir a hiperpotassemia. Porém, também há excreção diminuída de amônio, e o fato de que isso e a acidose podem ser corrigidos se a concentração plasmática de potássio for diminuída sem administrar aldosterona sugere que a própria hiperpotassemia contribui para a acidose. O outro subtipo compreende “defeitos de voltagem”, em que a secreção de íons hidrogênio e potássio nos dutos coletores corticais está reduzida em consequência de diminuição do potencial elétrico intratubular negativo usual. Isto pode ocorrer com o dano estrutural aos néfrons (p. ex., nefropatia de células falciformes), drogas (lítio, triantereno e amilorida, entre outros) e a redução no suprimento de sódio para o néfron distal como resultado de ávida absorção proximal (p. ex., na cirrose hepática). O pH da urina pode estar reduzido abaixo de 5,5 nos defeitos de velocidade, mas não nos defeitos de voltagem. Em contraste com a ATR tipo 2, na qual a acidose geralmente é grave, a acidose em ambos os subtipos de ATR 4 em geral é leve (a concentração plasmática de bicarbonato tipicamente é de 18 a 21 mmol/L), e a hiperpotassemia geralmente é mais notável.

Se um diagnóstico de acidose tubular renal não estiver claro pelos achados clínicos e pelas medições laboratoriais simples delineadas anteriormente, testes de acidificação urinária (para detecção de ATR distal) ou de reabsorção de bicarbonato (para detecção de ATR proximal) podem ser necessários (Cap. 9). As investigações que possam ser valiosas no diagnóstico de ATR tipo 4 incluem a avaliação da função adrenal e demonstração de falha na resposta das concentrações plasmáticas de renina e aldosterona à furosemida oral.

Acidose respiratória

Esta é uma consequência da retenção de dióxido de carbono. Na saúde, a frequência e a profundidade da respiração estão ajustadas precisamente, de modo que a taxa de excreção seja equivalente à taxa de formação. A excreção do dióxido de carbono é um processo complexo, envolvendo o transporte de dióxido de carbono no sangue para os capilares pulmonares, a difusão dentro dos alvéolos e a ventilação. A ventilação é controlada pelo centro respiratório medular, que recebe sinal dos quimiorreceptores centrais e periféricos. Pode ocorrer retenção de dióxido de carbono como consequência de disfunção dos mecanismos excretórios ou de seu controle. Algumas das causas de acidose respiratória são indicadas no Quadro 5.3.

QUADRO 5.3

Algumas causas de acidose respiratória

Defeitos do controle de respiração

- Depressão do SNC
- Anestésicos
- Narcóticos
- Hipóxia grave
- Doença do SNC
- Trauma
- Acidente vascular encefálico
- Doença neurológica
 - Lesões da medula espinal
 - Poliomielite
 - Síndrome de Guillain-Barré
 - Doença do neurônio motor
 - Neurotoxinas

Defeitos na função respiratória

- Mecânicas
 - Síndromes miastênicas
 - Miopatias
 - Trauma e deformidades torácicas
 - Pneumotórax, derrame pleural
- Doença pulmonar
 - Defeitos restritivos (fibrose extensa, edema pulmonar, tumores infiltrativos)
 - Defeitos obstrutivos (bronquite crônica, enfisema, asma grave)
 - Perfusão comprometida (embolia pulmonar massiva)

Respostas compensatórias na acidose respiratória

Tamponamento. O papel dos eritrócitos na conversão de dióxido de carbono em bicarbonato e o tamponamento do íon hidrogênio produzidos foram discutidos anteriormente. Este processo é extremamente efetivo: na saúde, a diferença arteriovenosa na concentração de íons hidrogênio é de apenas ~3 nmol/L. É salutar examinar a eficácia deste processo em mais detalhes. Na ausência de qualquer tamponamento, uma elevação da PCO_2 seria suficiente para causar a ocorrência de um aumento na concentração de bicarbonato de apenas 1 mmol/L (agudamente, o aumento de pouco mais de 1 kPa é necessário para que isto aconteça), seria esperado que a concentração de íons hidrogênio aumentasse na mesma quantidade, ou seja, 1 mmol/L. O fato de que o aumento seja apenas algo de poucos nanomoles deve-se quase inteiramente ao tamponamento pela hemoglobina. O tamponamento de íons hidrogênio pela hemoglobina ocorre rapidamente, mas a quantidade de hemoglobina disponível para tamponar os íons hidrogênio é limitada. O aumento máximo da concentração plasmática de bicarbonato que ocorre na acidose respiratória aguda é da ordem de 4 mmol/L. Na retenção crônica de dióxido de carbono, ocorre o tamponamento por parte de outros tampões intracelulares, e, conforme se discutirá adiante, a excreção aumentada de amônio renal é uma parte importante (ainda que indireta) no controle da concentração de íons hidrogênio. O tamponamento do íon hidrogênio pelo osso ocorre em extensão menor na acidose respiratória crônica do que na acidose metabólica.

Hiperventilação. Embora a elevação na PCO_2 estimule o centro respiratório, a doença de base significará que o aparato respiratório é incapaz de responder adequadamente a este estímulo. Medidas terapêuticas para melhorar a função respiratória

podem reduzir a PCO_2 , mas, na retenção crônica de dióxido de carbono, isto pode ter consequências indesejáveis, conforme se discute na seção sobre tratamento, adiante.

Excreção renal de íons hidrogênio. Na retenção sustentada de dióxido de carbono, a reabsorção renal de bicarbonato é máxima e o fosfato é excretado quase inteiramente na forma de di-hidrogênio. Também ocorre acentuado aumento da excreção urinária de amônio. Isto tem o efeito de compensar a maior formação de íons hidrogênio a partir de dióxido de carbono, e pode até restaurar ao normal a concentração sanguínea de íons hidrogênio. É acompanhado de mais aumento na concentração plasmática de bicarbonato (além daquele gerado diretamente pelo mecanismo eritrocitário). Embora isto seja normalmente considerado uma consequência da excreção renal aumentada de íons hidrogênio (uma vez que o bicarbonato é gerado de maneira pareada com os íons hidrogênio nas células tubulares renais), também é provavelmente em parte o resultado de desvio de amônio da ureiagênese, que requer redução do tamponamento do íon hidrogênio por parte do bicarbonato produzido durante este processo. Praticamente, é importante apreciar que esta compensação evolui durante vários dias de retenção de dióxido de carbono. Se for feita uma tentativa para reduzir a PCO_2 rapidamente, por exemplo por meio de ventilação artificial, a persistência temporária do processo compensatório pode resultar no desenvolvimento de alcalose (alcalose pós-hipercapnia, p. 84).

Há um limite para o qual as alterações na excreção renal de ácido e no metabolismo de amônio podem compensar um aumento da PCO_2 ; se esta se elevar acima de 8 kPa, a concentração arterial de íons hidrogênio sempre estará elevada.

Características bioquímicas de acidose respiratória

As principais características da acidose respiratória estão na PCO_2 sanguínea aumentada e uma concentração alta ou alta-normal de íons hidrogênio; a concentração bicarbonato está aumentada. As concentrações de íons hidrogênio e bicarbonato para qualquer PCO_2 dependem da extensão da elevação compensatória na excreção renal de íons hidrogênio e amônio (veja anteriormente). Em um distúrbio agudo, o aumento do bicarbonato é apenas da ordem de 2 a 4 mmol/L, mesmo com elevações massivas da PCO_2 , mas nos distúrbios compensados o aumento é muito maior.

Efeitos sistêmicos da acidose respiratória

Em pacientes com acidose respiratória, as manifestações do distúrbio de base e da hipoxemia, se presentes, geralmente dominam os achados clínicos, mas também pode estar presente o efeito decorrente da acidose e da hipercapnia. A hipoxemia causa dispneia, cianose e sonolência. As consequências da acidose foram discutidas anteriormente. Os efeitos da hipercapnia são vistos predominantemente nos sistemas nervosos central e cardiovascular.

Os efeitos neurológicos da hipercapnia cobrem um espectro desde ansiedade e confusão até consciência comprometida e coma. Particularmente na retenção crônica de dióxido de carbono, cefaleia, papiledema, podem ocorrer respostas plantares extensores e mioclônus. A maioria destes efeitos se deve ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral que é uma consequência da ação vasodilatadora do dióxido de carbono.

A vasodilatação sistêmica também ocorre, mas o débito cardíaco está aumentado de tal forma que a pressão sanguínea geralmente é mantida. A pele está quente e os pulsos arteriais são irregulares. A acidose pode causar constrição venosa e a hipoxemia crônica pode causar hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, o que torna o paciente muito suscetível ao edema pulmonar, se os fluidos intravenosos forem administrados de maneira imprudente.

Tratamento

A conduta lógica para a acidose respiratória é tratar a causa de base e, assim, restaurar a PCO_2 ao normal. Talvez isto não seja possível e, na retenção crônica de dióxido de carbono, se processos compensatórios restauraram a concentração sanguínea de íons hidrogênio ao normal ou quase normal, pode não ser necessária. Na prática, o tratamento de distúrbios respiratórios geralmente é ditado pela necessidade de manter uma PO_2 arterial adequada. Como mencionado anteriormente, a rápida correção de uma PCO_2 alta em um paciente com retenção crônica de dióxido de carbono é potencialmente perigosa. As alterações compensatórias podem persistir por várias horas, ou até por alguns dias, podendo causar alcalose no paciente.

Isto demonstra o fato de que o processo compensatório na acidose respiratória pode ser considerado como a geração *fisiológica* de uma alcalose não respiratória, embora não ocorra queda da concentração de íons hidrogênio do paciente abaixo do normal, ou seja, o paciente não se torna francamente alcalótico, enquanto a PCO_2 permanecer elevada.

Alcalose não respiratória

Este distúrbio pode-se desenvolver em razão da perda excessiva de íons hidrogênio, geração reduzida de íons hidrogênio ou administração exógena de álcali. Algumas das causas são indicadas no [Quadro 5.4](#) e algumas das mais importantes destas são

discutidas posteriormente.

QUADRO 5.4

Algumas causas de alcalose não respiratória

Responsiva à solução salina (depleção de cloreto)

- Causas gastrintestinais
- Vômito
- Drenagem gástrica
- Diarreia congênita com perda de cloreto
- Administração exógena de álcali
- Bicarbonato de sódio, lactato, acetato especialmente se a taxa de filtração glomerular (TFG) estiver reduzida
- Alcalose de contração
- Causas renais
- Terapia aniônica com precária reabsorção (p. ex., carbenicilina)
- Diuréticos (secundário à contração de volume LEC)
- Hipercapnia pós(crônica), especialmente na insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, cirrose, *i. e.* diminuição de volume intravascular “efetivo”

Não responsiva à solução salina

- Associada à hipertensão
 - Aldosteronismo primário
 - Síndrome de Cushing
 - Aldosteronismo secundário
 - Alcaçuz, carbenoxolona
- Geralmente não associado à hipertensão
 - Síndromes de Bartter, Gitelman
 - Realimentação após inanição
 - Depleção^a de potássio (exceto na acidose tubular renal, acetazolamida e fistula pancreática)
 - Depleção^a de magnésio

^aQuando induzida por diuréticos pode responder à solução salina.

A alcalose não respiratória caracteriza-se pelo aumento da concentração plasmática de bicarbonato. Como este bicarbonato é filtrado no glomérulo e, portanto, disponibilizado para a excreção urinária, a persistência de uma alcalose não respiratória sugere que ela está sendo perpetuada pela reabsorção inadequada de bicarbonato filtrado. De fato, em sujeitos saudáveis, é muito difícil produzir uma alcalose sustentada pela administração de, por exemplo, bicarbonato de sódio, seja por via oral ou intravenosa, porque o excesso é excretado na urina. Ao considerar as respostas do corpo à alcalose não respiratória, é necessário, portanto, considerar não apenas a causa de base, mas também os fatores responsáveis por sua perpetuação. Três destes fatores parecem ser importantes:

- contração de volume extracelular
- deficiência de potássio
- excesso de mineralocorticoide.

Estes são discutidos mais adiante.

Compensação da alcalose não respiratória

Tamponamento. A queda na concentração sanguínea de íons hidrogênio resulta na liberação de íons hidrogênio tamponados e, em consequência, aumenta a concentração sanguínea de bicarbonato. O excesso deste pode ser excretado pelos rins, mas, conforme mencionado anteriormente, este processo é impedido na alcalose sustentada.

Hipoventilação. Na alcalose sistêmica, seria esperado que a estimulação reduzida dos quimiorreceptores diminuísse o impulso respiratório, levando à retenção compensatória de dióxido de carbono. No entanto, qualquer elevação da PCO_2 tenderá a estimular a respiração e a diminuir a extensão da resposta compensatória aguda. Com o passar do tempo, esta resposta pode aumentar, porque o centro respiratório parece se tornar menos sensível à elevação da PCO_2 . Porém, a hipoventilação tenderá a diminuir PO_2 arterial e sua extensão deve ser tão grave que cause hipoxemia, cujo estímulo se sobreporá a qualquer efeito inibitório de uma baixa concentração de íons hidrogênio. A hipóxia tecidual significativa, no entanto, é incomum na ausência de doença respiratória: embora a alcalose cause um desvio à esquerda na curva de dissociação da oxiemoglobina, isto é cronicamente contrabalançado pela diminuição de 2,3-DPG nas hemácias, o que reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio (p. 90).

Excreção renal de bicarbonato. Conforme indicado anteriormente, a persistência da alcalose não respiratória implica a reabsorção contínua e inadequada de bicarbonato renal. Isto pode ser alcançado pela combinação de queda na taxa de filtração glomerular (TFG) com manutenção de taxas normais de reabsorção tubular de bicarbonato, ou maior reabsorção

tubular com uma TFG normal. Em muitos pacientes com alcalose não respiratória, há redução da TFG e maior reabsorção de bicarbonato.

A diminuição do volume de LEC pode levar à redução da TFG. Se esta estiver associada à deficiência de cloreto, o requisito para maximizar a reabsorção tubular de sódio pode causar aumento obrigatório da reabsorção de bicarbonato filtrado para manter a neutralidade eletroquímica, até o ponto em que a urina pode-se tornar ácida. (Dá-se prioridade ao controle de volume de LEC sobre o do estado ácido-base.) Na maioria dos pacientes com alcalose não respiratória, a correção da alcalose segue-se à repleção do volume de LEC pela infusão de uma solução isotônica de cloreto de sódio (consequentemente, alcalose não respiratória “responsiva à solução salina”).

A alcalose não respiratória frequentemente está associada à deficiência de potássio, mas o fato de que, em muitos casos, a alcalose geralmente pode ser corrigida pela expansão de volume sem reposição de potássio lança dúvida sobre o papel preciso do potássio. No entanto, a depleção de potássio pode contribuir para a manutenção da alcalose não respiratória por meio de um efeito na reabsorção de bicarbonato. A grave depleção de potássio aumenta a reabsorção proximal de bicarbonato. A reabsorção distal de sódio tubular ocorre na troca por potássio e íons hidrogênio; particularmente quando há maior reabsorção distal de sódio, a depleção de potássio pode resultar em maior secreção de íons hidrogênio dentro do fluido tubular.

O terceiro fator que pode manter a alcalose não respiratória é o aumento da atividade mineralocorticoide. Isto promove a reabsorção de sódio tubular distal e resulta em maior excreção de potássio e de íons hidrogênio. O efeito é potencializado pela depleção de potássio, maior liberação de sódio distal (como no tratamento com diuréticos) e presença de ânions não absorvíveis, que acentuam a negatividade do aspecto luminal das células tubulares. A secreção aumentada de mineralocorticoide pode ocorrer secundariamente à contração do volume de LEC ou ser primária, como nas síndromes de Conn e Cushing. Nestas duas condições, o volume de LEC é expandido e a alcalose, de maneira incomum, não é corrigida por infusão de solução salina.

Características bioquímicas da alcalose não respiratória

A concentração sanguínea de íons hidrogênio é baixa e a concentração de bicarbonato aumentada; a compensação respiratória pode elevar a PCO_2 , porém não mais de aproximadamente 8 kPa. A hipopotassemia quase sempre está presente. Paradoxalmente, pelas razões explicadas anteriormente, a urina pode ser ácida e a excreção urinária de potássio aumentada.

Efeitos sistêmicos da alcalose

Em geral, os efeitos da alcalose são o oposto daqueles da acidose. O efeito sobre o sistema cardiovascular, porém, é menor na alcalose e infreqüentemente têm consequência clínica. A alcalose raramente é sustentada por um longo período e não há evidência de quaisquer efeitos adversos no osso.

A alcalose não respiratória crônica com freqüência está associada à depleção de potássio e à hipopotassemia. Além de qualquer contribuição da condição causadora (p. ex., secreções gástricas contêm aproximadamente 10 mmol/L de potássio), isto está relacionado com o aumento da secreção de potássio tubular distal como consequência de secreção diminuída de íons hidrogênio. Assim, a alcalose pode causar depleção de potássio e isto sustenta a alcalose. Se a depleção de sódio também estiver presente, a estimulação de reabsorção máxima de sódio tubular distal também contribuirá para a depleção de potássio.

A hiperexcitabilidade neuromuscular em geral está presente em pacientes com alcalose respiratória aguda, manifesta-se como parestesia, câibras musculares e tetania. Não é rara na alcalose não respiratória, exceto quando a concentração de íons hidrogênio cai rapidamente, de acordo com o que é relatado em pacientes com acidose respiratória crônica com ventilação mecânica. Há relatos de convulsões de grande mal nestes pacientes, e a alcalose pode precipitar uma crise em pacientes com epilepsia. Isto é, ao menos em parte, um resultado do tamponamento de íons hidrogênio pelas proteínas plasmáticas, particularmente a albumina, que está reduzida na alcalose, levando à maior ligação de cálcio à proteína, diminuindo, assim, a concentração de cálcio plasmático ionizado.

Tratamento da alcalose não respiratória

A conduta deve ser direcionada ao tratamento da causa de base da alcalose, quando possível. Como mencionado anteriormente, o tratamento também pode ser direcionado à correção de quaisquer fatores que tendam a sustentar a alcalose. A maioria dos pacientes responderá à expansão do volume de LEC com solução salina isotônica. A demonstração de baixa concentração de cloreto urinário prediz confiavelmente que estes pacientes responderão a este tratamento. Este geralmente é combinado com reposição de potássio, embora, em muitos casos, a alcalose possa ser corrigida com a administração de solução salina somente, mesmo que haja depleção de potássio (que por si só pode exigir a correção).

A administração de solução salina é inapropriada (e potencialmente perigosa) em pacientes com cujas causas de alcalose não respiratória não são responsivas à solução salina. O tratamento deve ser direcionado à causa de base, por exemplo, removendo a fonte de secreção excessiva de mineralocorticoide (ou bloqueio da ação do mineralocorticoide) ou reposição de potássio ou magnésio, se apropriado.

Causas específicas da alcalose não respiratória

Perda de ácido gástrico. A alcalose não respiratória mais grave é vista em pacientes que perdem ácido não tamponado do estômago por causa de drenagem gástrica ou vômito prolongado, particularmente em associação a estenose pilórica, que impede a perda concomitante de secreções alcalinas do intestino delgado proximal. O ácido é o clorídrico de modo que os pacientes se tornam depletados em cloreto. Os íons hidrogênio são derivados do ácido carbônico, na mesma taxa do bicarbonato. Inicialmente, a excreção renal do excesso de bicarbonato pode prevenir o desenvolvimento da alcalose, mas com a contração de volume do LEC, o requisito para maximizar a reabsorção renal de sódio em face da hipocloremia necessita de maior reabsorção de sódio com bicarbonato. De fato, nos casos graves, a reabsorção renal de bicarbonato pode estar completa apesar da alta concentração plasmática, resultando na excreção de urina ácida. O potássio se perde no fluido gástrico, mas a maior secreção de aldosterona pode resultar também em perda significativa de potássio na urina, exacerbando a depleção de potássio e a alcalose. Assim, os três fatores mencionados anteriormente podem estar envolvidos na manutenção da alcalose. A alcalose geralmente responde à reexpansão de volume do LEC com solução salina isotônica; a infusão isovolêmica de solução salina previne o desenvolvimento de alcalose em pacientes cujo fluido gástrico está sendo drenado (p. ex., por causa de íleo pós-operatório).

Alcalose pós-hipercapnia. Tem-se ressaltado que a rápida redução da PCO_2 cronicamente elevada possa resultar em processos compensatórios que causam alcalose não respiratória manifesta. Se a PCO_2 cair para o normal durante alguns dias, o bicarbonato é excretado e a alcalose não se desenvolve, mas se isto ocorrer em pacientes com contração do volume de LEC, por exemplo, como resultado de tratamento diurético, a alcalose pode-se tornar aparente e persistir. Ela pode ser tratada com a administração de solução salina isotônica, mas com cuidado porque esses pacientes frequentemente têm doença cardíaca secundária.

Excesso de mineralocorticoide. Síndromes de excesso real ou aparente de mineralocorticoides quase invariavelmente estão associadas à alcalose não respiratória, por razões que foram delineadas anteriormente. O volume de líquido extracelular está aumentado, e os pacientes geralmente são hipertensos. A expansão do LEC deve-se opor ao efeito da depleção de potássio sobre a reabsorção de bicarbonato proximal, e é provável que a alcalose se mantém principalmente pela reabsorção distal aumentada.

Miscelânea. Várias outras condições podem causar alcalose não respiratória como resultado do aumento da excreção renal de íons hidrogênio, mas não estão associadas à hipertensão. Elas incluem as síndromes de Bartter e Gitelman, assim como depleção de magnésio e potássio. A realimentação após inanição algumas vezes está associada à alcalose não respiratória transitória, cuja causa não é clara, mas pode ser perpetuada por concomitante hipovolemia e ávida reabsorção renal de sódio.

Alcalose respiratória

A alcalose respiratória é consequência da taxa de excreção do dióxido de carbono que excede a taxa de produção, levando à redução na PCO_2 . Geralmente isto se deve à estimulação do centro respiratório: o estímulo pode ser tóxico, reflexo, psicogênico ou relacionado à presença de uma lesão intracraniana. A exceção e a ventilação mecânica, quando o controle respiratório normal está sobreposto. É uma anormalidade comum em indivíduos criticamente enfermos. Algumas das causas de alcalose respiratória são indicadas no [Quadro 5.5](#).

QUADRO 5.5

Algumas causas de alcalose respiratória

- Hiperventilação voluntária
- Ventilação mecânica
- Hiperventilação reflexa
 - Diminuição da complacência pulmonar
 - Doença afetando a parede torácica
 - Lesões irritativas das passagens de ar
- Outros estímulos ao centro respiratório
- Influências corticais (dor, febre, ansiedade etc.)
 - Doença local (trauma, tumores)
 - Fármacos e toxinas (intoxicação por salicilato, insuficiência hepática)
 - Hipoxemia (subida a altitudes, *shunts* direita-esquerda, doença pulmonar, envenenamento por monóxido de carbono etc.)

Respostas compensatórias na alcalose respiratória

Tamponamento. Na alcalose respiratória aguda, a queda na PCO_2 causa a diminuição da concentração do íon hidrogênio e ligeira queda no bicarbonato. Outros tampões liberam íons hidrogênio, tendendo, assim, a se opor ao efeito da queda na PCO_2 ; alguns destes íons hidrogênio se combinam com o bicarbonato, causando a maior concentração sanguínea deste. Um novo estado estável pode ser alcançado rapidamente podendo persistir por aproximadamente seis horas, após o que o efeito das alterações no metabolismo renal do íon hidrogênio se torna detectável.

Hipoventilação. A correção da alcalose respiratória é possível somente se a taxa de excreção de dióxido de carbono puder ser restaurada ao normal. O fato de se desenvolver uma alcalose (além daquela com a ventilação mecânica) indica que o efeito inibitório da diminuição da PCO_2 na respiração está sendo sobrecarregado por algum estímulo que esteja causando hiperventilação.

Excreção renal de íons hidrogênio. Se persistir uma PCO_2 baixa por mais de algumas horas, a geração renal diminuída de bicarbonato (para a qual o dióxido de carbono é um substrato) diminuirá a acidificação urinária e o efeito da compensação adicional da alcalose, reduzindo mais a concentração plasmática de bicarbonato.

Características bioquímicas da alcalose respiratória

A característica principal de uma alcalose respiratória aguda é a queda da PCO_2 arterial, assim como menor concentração de íons hidrogênio e pequena redução na concentração de bicarbonato, embora não seja inferior a cerca de 18 mmol/L. Na alcalose respiratória crônica, a compensação renal pode resultar em concentração arterial de íons hidrogênio que sofre uma redução apenas marginal, enquanto ocorre mais queda na concentração de bicarbonato, mas não abaixo de cerca de 12 mmol/L. O achado de concentrações de bicarbonato abaixo destes valores sugere a presença adicional de acidose não respiratória.

Se o estímulo à hiperventilação for a hipoxemia, a concentração arterial de íons hidrogênio pode ser predominantemente afetada por uma resultante acidose não respiratória. A interpretação de parâmetros ácido-base medidos em distúrbios mistos da homeostase do íon hidrogênio é discutida em seção adiante.

Efeitos sistêmicos da alcalose respiratória

As manifestações do distúrbio subjacente em geral predominam em pacientes com alcalose respiratória. Na hipocapnia aguda, a vasoconstrição cerebral reduz o fluxo sanguíneo cerebral, podendo ocorrer tontura, confusão, comprometimento da função intelectual, síncope e convulsões. Em pacientes com doença falciforme, a hipocapnia é registrada como causadora de acidente vascular encefálico, presumivelmente como resultado de hipoxemia cerebral causada por vasoconstrição. Parestesias periorais e periféricas são comuns, ao menos em parte decorrentes de queda na concentração de cálcio ionizado. Estas características geralmente remitem se a hipocapnia persistir.

Em contraste, alterações cardiovasculares podem ocorrer tanto na hipocapnia aguda como na crônica. Incluem elevação da frequência cardíaca, dor torácica não específica ou mesmo angina manifesta.

Pode ocorrer hipopotassemia leve com a alcalose respiratória; a concentração plasmática de fosfato, em geral, está significativamente reduzida.

Tratamento

Quando possível, o tratamento deverá ser direcionado à causa de base. Na alcalose respiratória de indução psicogênica, o alívio sintomático rápido pode ser obtido com máscara respiratória com saco de papel reservatório.

Se a alcalose for grave, e as características nervosas ou cardiovasculares estiverem causando preocupação, pode ser necessário, algumas vezes, sedar o paciente ou prevenir a hiperventilação recorrendo à ventilação mecânica, sempre se certificando de manter adequada oxigenação.

A interpretação de dados ácido-base

Muitas abordagens ao diagnóstico dos distúrbios da homeostase do íon hidrogênio foram promulgadas. Estas podem envolver a manipulação matemática de dados, ou mapeamento de dados em um diagrama que mostra as faixas das variáveis nos diversos distúrbios. É válido enfatizar três pontos neste contexto. Primeiramente, embora o uso de diagramas possa facilitar o rápido diagnóstico de um distúrbio ácido-base, não pode adicionar a informação que está disponível em uma análise dos

dados, nas quais se baseiam os diagramas. Em segundo lugar, o diagnóstico deve-se basear nas variáveis medidas e não em dados derivados secundariamente. Terceiro, as variáveis ácido-base sempre devem ser avaliadas em seu contexto clínico: isto é particularmente importante em distúrbios mistos, nos quais os resultados podem ser indistinguíveis daqueles que podem ocorrer durante a compensação fisiológica de distúrbios únicos.

O diagrama ácido-base mais lógico é, portanto, um gráfico de concentração de íons hidrogênio contra a pressão parcial de dióxido de carbono, conforme é mostrado na Figura 5.6. Esta mostra as zonas em que as combinações de PCO_2 e $[H^+]$ ocorrem nos vários distúrbios que foram descritos. Se um par de dados de um paciente cair fora destas áreas, isto sugere que há um distúrbio ácido-base misto. Estes diagramas podem ser úteis não apenas para ajudar a definir o distúrbio ácido-base em um paciente individual, mas também quando gráficos em série são efetuados para acompanhar a resposta ao tratamento.

Estará aparente que o diagnóstico do tipo de distúrbio ácido-base necessita apenas do conhecimento da PCO_2 e $[H^+]$; isto deve-se seguir ao fato de que, conforme mostrado na Equação 7, a concentração de bicarbonato depende de PCO_2 e $[H^+]$ e não pode variar independentemente deles.

Na Figura 5.6, o gráfico de $[H^+]$ contra PCO_2 é retilíneo nos distúrbios respiratórios *agudos*. Este fato torna possível o diagnóstico de distúrbios ácido-base sem recorrer a diagramas. A inclinação do gráfico se dá de tal forma que, no distúrbio respiratório agudo (ou seja, antes de haver tempo de ocorrer significativa compensação), para cada alteração 1 kPa na PCO_2 , $[H^+]$ seria esperada a alteração de 5,5 nmol/L, uma elevação de PCO_2 aumentando $[H^+]$ e uma queda na PCO_2 diminuindo $[H^+]$ nesta quantidade.

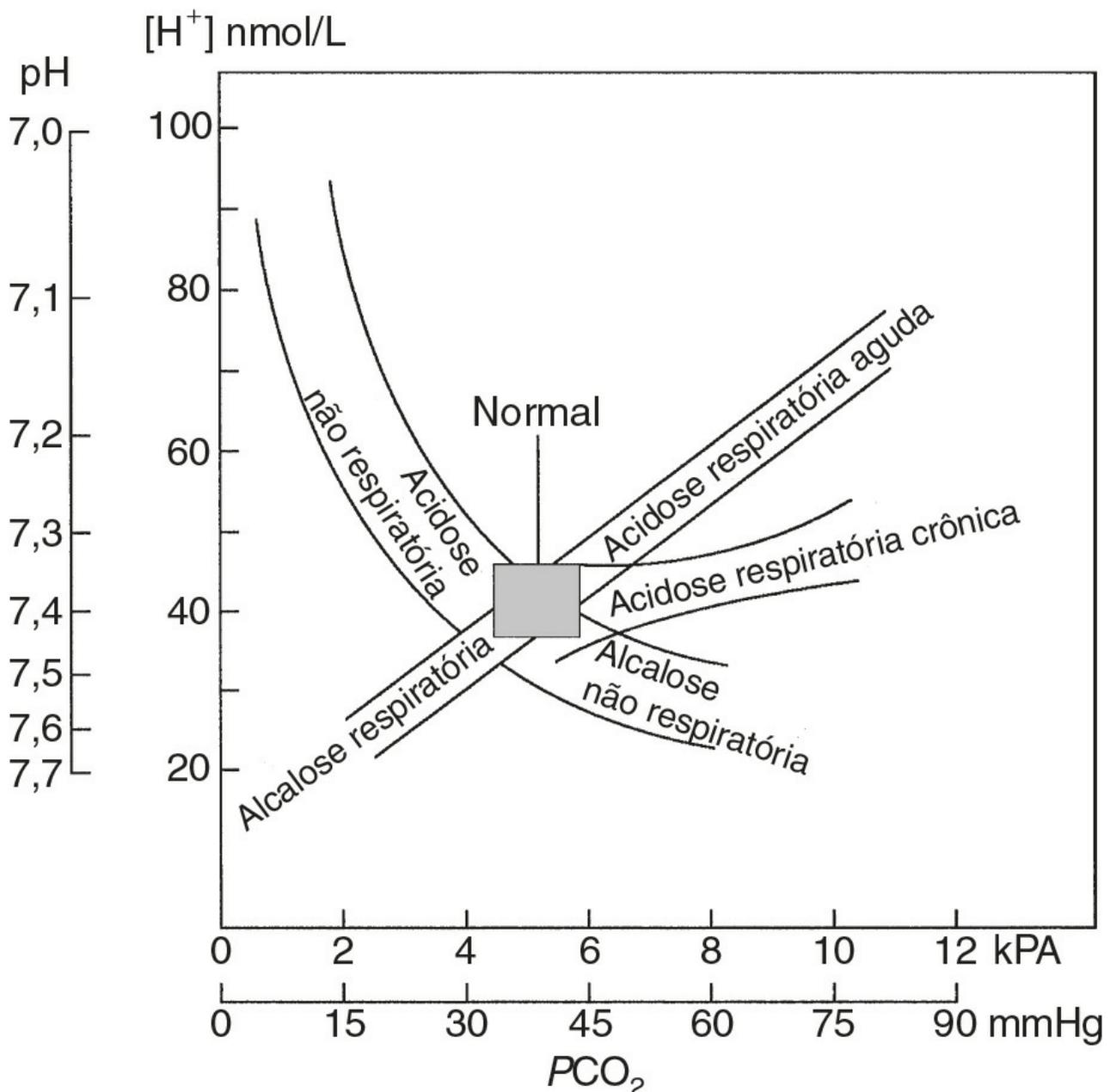


FIGURA 5.6 ■ A relação entre concentração arterial de íons hidrogênio ($[H^+]$) e a pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2). São mostradas as variações de valores típicos dos principais distúrbios de homeostase do íon hidrogênio. Note que, nos distúrbios respiratórios agudos, a variação

Assim, em um paciente cuja PCO_2 é anormal, é possível calcular se o $[H^+]$ observado está dentro do esperado se o distúrbio respiratório fosse agudo, ou seja, na ausência de qualquer compensação. Suponha, por exemplo, um paciente que tenha uma PCO_2 de 7,5 kPa e $[H^+]$ de 52 nmol/L – o mapeamento destes números na [Figura 5.6](#) sugere que o paciente tem acidose respiratória aguda. Mas isto também pode ser apreciado por cálculo: assumindo-se uma PCO_2 normal de 5,3 kPa e $[H^+]$ de 40 nmol/L, seria esperado que um aumento agudo na PCO_2 de 7,5 kPa aumentasse $[H^+]$ para $[40 + (5,5 \times 2,2)] = 52$ nmol/L, como é observado. Caso se observasse $[H^+]$ mais alto, isso indicaria que a acidose não respiratória tinha também um componente respiratório. Se fosse observado $[H^+]$ abaixo do esperado pela PCO_2 , isto indicaria a presença de alcalose não respiratória além de acidose respiratória.

Neste último caso, porém, uma explicação alternativa poderia ser a de que a acidose respiratória fosse parcialmente compensada. Como foi indicado, os processos compensatórios nos distúrbios da homeostase do íon hidrogênio podem ser considerados como a geração de distúrbios opostos. De fato, nos distúrbios respiratórios, em que o desenvolvimento da compensação atrasa o desenvolvimento do distúrbio primário, a presença e a natureza da compensação se tornam explícitas se a anormalidade primária for rapidamente corrigida, deixando o processo compensatório persistente como a única anormalidade ácido-base (veja alcalose pós-hipercapnia, anteriormente).

Como se mencionou anteriormente é importante apreciar que o exame da PCO_2 e $[H^+]$, ou dos dados derivados deles, isolados das informações clínicas e de outros dados laboratoriais independentes, talvez não permitam a diferenciação entre um distúrbio compensado da homeostase do íon hidrogênio ou a existência simultânea de dois distúrbios primários com efeitos opostos sobre a concentração de íons hidrogênio. Nas descrições dos principais distúrbios ácido-base, a extensão máxima em que a compensação pode ocorrer era indicada, e se os dados se situarem fora destes limites, então um distúrbio misto deve estar presente; porém, tal distúrbio pode estar presente, mesmo que os dados estejam dentro dos limites da compensação normal.

A abordagem à interpretação dos dados ácido-base descritos anteriormente é essencialmente fisiológica; não requer o uso de dados derivados que, conforme explicado em seção anterior, não fornece informações adicionais, independentes.

Uma abordagem alternativa, cuja natureza é essencialmente físico-química, é fornecida pela teoria iônica forte, desenvolvida originalmente por Stewart (1978). Isto se baseou em estudos *in vitro* sobre a dissociação de água (e, portanto, da concentração de íons hidrogênio) na presença de vários solutos e dióxido de carbono, e levou à conclusão de que o $[H^+]$ é determinado por três variáveis independentes. Estas são a “forte diferença iônica” (SID , a soma das concentrações de íons sódio, potássio, magnésio e cálcio inferior à da soma das concentrações de ânions cloreto, sulfato e ácido orgânico); a concentração total de ácidos fracos, por exemplo fosfato e proteínas (A_T) e a pressão parcial de dióxido de carbono.

A forte diferença iônica diferencia-se ainda mais na SID “aparente” (SID_a) e na SID “efetiva” (SID_e). A primeira é fornecida por $([Na^+] + [K^+] - [Cl^-])$; a última é a soma de $[HCO_3^-]$ e tampões não bicarbonato, ou seja, as equivalências aniônicas de albumina e fosfato. A diferença entre as duas é o “forte intervalo iônico” (SIG). O valor normal de SIG é zero. As várias quantidades são medidas ou lidas em nomogramas baseados nas soluções de uma série de equações complexas.

Esta abordagem define os outros distúrbios ácido-base primários, além dos quatro anteriormente descritos. Existem dois distúrbios respiratórios (como na abordagem fisiológica), mas não na acidose respiratória, embora a SID_e sempre seja baixa, isto pode ocorrer no SIG alto (como na acidose láctica) ou no SIG normal (como na perda de bicarbonato); na alcalose não respiratória, a SID_e está alta e o SIG normal, mas tanto a acidose como a alcalose podem ser decorrentes do valor anormal de A_i (acidose hiperalbuminêmica e alcalose hipoalbuminêmica, respectivamente). A contribuição das diferenças na concentração de proteína plasmática não é considerada significativa na abordagem fisiológica (e, realmente, as alterações na concentração da albumina plasmática *in vivo* não afetam o $[H^+]$).

Embora a teoria iônica forte tenha seus proponentes, ela não é adotada amplamente. É consideravelmente mais complexa do que a abordagem fisiológica; deriva inteiramente de observações realizadas *in vitro*; não produz quaisquer dados quantitativos referentes às respostas compensatórias aos distúrbios primários e, embora haja alguns dados sugerindo que é melhor para prever o resultado em pacientes em estado crítico do que as abordagens tradicionais, a maioria dos estudos falhou neste aspecto. (O leitor interessado encontrará informação e discussão adicionais deste tópico na seção de leituras adicionais adiante.)

Distúrbios mistos da homeostase do íon hidrogênio

Os distúrbios ácido-base mistos, ou seja, distúrbios tanto com componentes respiratórios como não respiratórios, ocorrem frequentemente. Alguns exemplos são mostrados no [Quadro 5.6](#). Podem ser classificados conforme seus componentes tenham efeitos cumulativos ou opostos sobre a concentração de íons hidrogênio.

Distúrbios adicionais

- Acidose não respiratória + acidose respiratória
 - Insuficiência respiratória
 - Parada cardíaca
 - Envenenamento, por exemplo, com etanol, metanol
- Alcalose não respiratória + alcalose respiratória
 - Vômito e insuficiência cardíaca congestiva
 - Vômito ou terapia com diuréticos e, por exemplo, insuficiência hepática ou pneumonia

Distúrbios de contrabalanço

- Acidose não respiratória + alcalose respiratória
 - Envenenamento por salicilato
 - Septicemia ± insuficiência renal
 - Insuficiência hepática aguda, síndrome hepatorenal
 - Cetoacidose e pneumonia
- Alcalose não respiratória + acidose respiratória
 - Terapia com diuréticos ou vômito e doença obstrutiva crônica das vias respiratórias
 - Grave depleção de potássio
- Acidose não respiratória + alcalose não respiratória
 - Vômito e insuficiência renal
 - Terapia com diuréticos e cetoacidose
 - Vômito intenso na cetoacidose

Distúrbios triplos

- Ver texto

A presença de um distúrbio misto pode ser inferida a partir de qualquer alteração na concentração de íons hidrogênio que não seja predita pela PCO_2 . Na acidose respiratória e não respiratória mista, a PCO_2 estará elevada, mas o $[H^+]$ estará mais alto do que seria predito pela PCO_2 . Na alcalose respiratória e não respiratória mista, a PCO_2 estará diminuída, mas o $[H^+]$ estará abaixo do previsto. Em cada caso, a representação gráfica de $[H^+]$ e PCO_2 no diagrama ácido-base (Fig. 5.6) cairá nas regiões entre aquelas mostradas para os distúrbios respiratórios não e respiratórios agudos apropriados.

O diagnóstico de distúrbios mistos, nos quais os distúrbios componentes tenham efeito oposto na concentração de íons hidrogênio, é menos claro. Conforme se discutiu anteriormente, o problema é que as alterações em $[H^+]$ e PCO_2 podem ser exatamente as mesmas encontradas como resultado da compensação fisiológica. Isto se origina do fato de que o processo compensatório por si só perturba a homeostase ácido-base, ainda que de forma vantajosa, tendendo a restaurar o $[H^+]$ ao normal. Geralmente, a cuidadosa consideração dos achados clínicos e outros dados que estejam disponíveis permitirá que se faça o diagnóstico correto. Deve-se ainda apreciar que a eficácia dos processos compensatórios é limitada, particularmente nos distúrbios não respiratórios. A compensação restaura a concentração de íons hidrogênio ao normal, mas a restauração ao normal é vista somente na acidose respiratória crônica e na alcalose respiratória crônica leves. Nos distúrbios mais graves, a compensação é incompleta. A excessiva compensação não ocorre de modo que, por exemplo, um paciente com um $[H^+]$ ligeiramente elevado e uma PCO_2 baixa, devem ter acidose não respiratória parcialmente compensada e não podem ter alcalose respiratória compensada.

Como as causas de acidose e alcalose respiratórias são a retenção e a excessiva excreção de dióxido de carbono, respectivamente, estes dois distúrbios não podem coexistir. No entanto, vários mecanismos podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de distúrbios não respiratórios, e a existência de um processo que produza acidose não precisa excluir a presença de outro que produza alcalose. Assim, um paciente pode ter insuficiência renal (uma causa de acidose), e estar vomitando excessivamente (uma causa de alcalose). Se o paciente está realmente acidótico ou alcalótico isto dependerá de qual é o processo predominante, mas o exame de $[H^+]$ e PCO_2 isoladamente não revelará este tipo de distúrbio misto. É possível apenas inferir pelas observações clínicas junto com outros dados bioquímicos – particularmente, por exemplo, o *anion gap* – ou se tornar aparente quando o distúrbio predominante for tratado adequadamente e ocorrer aparente “reviravolta”, por exemplo, quando um paciente que apresentava leve acidose não respiratória, se torna gravemente alcalótico.

Excepcionalmente, podem ocorrer triplos distúrbios ácido-base. Foram descritos pacientes com alcalose não respiratória grave (normalmente decorrente de vômito prolongado), acompanhada de acidose ou alcalose respiratória, nas quais um alto *anion gap* sugere um componente de acidose não respiratória (p. ex., acidose láctica). O $[H^+]$ (baixo) e a PCO_2 (também baixa) nestes pacientes podem sugerir um distúrbio respiratório agudo parcialmente compensado, mas as características clínicas serão incompatíveis com o diagnóstico único.

Na prática, por ser frequente o desenvolvimento de distúrbios ácido-base mistos em pacientes gravemente enfermos, o tratamento de um desses distúrbios por si só geralmente será menos importante do que o da doença de base. De fato, o tratamento de qualquer distúrbio ácido-base deve incluir medidas para corrigir a causa quando possível, ainda que, como anteriormente indicado, medidas específicas referentes a acidose ou alcalose também possam ser necessárias.

OXIGENAÇÃO TECIDUAL

Introdução

O processo pelo qual o oxigênio atmosférico se torna disponível para as mitocôndrias, onde a oxidação de carbono e hidrogênio libera energia, é complexo, dependendo de uma função alveolar e ventilação adequadas, fluxos sanguíneos pulmonar e tecidual, assim como da capacidade do próprio sangue captar o oxigênio nos alvéolos entregando-o aos tecidos. A oxigenação tecidual pode ser comprometida por doença que afeta qualquer destas funções. Até mais ou menos recentemente, o único índice prontamente disponível de suprimento de oxigênio tecidual era a pressão parcial de oxigênio arterial, PaO_2 . Esta medida ainda é considerada essencial, mas tem uma série de limitações. Requer o acesso ao sangue arterial, seja por punção direta ou cateter residente; as amostras de sangue devem ser coletadas com considerável cuidado e a análise realizada sem demora, mas, talvez o mais importante seja que a medição da PaO_2 dar informação incompleta sobre o transporte de oxigênio. É uma medida da pressão parcial, e não do *conteúdo* de oxigênio sanguíneo nem de sua *entrega* aos tecidos. Porém, embora a oxigenação tecidual dependa de fatores além da PaO_2 , a manutenção de uma PaO_2 adequada é um pré-requisito para a oxigenação tecidual normal. Isto é ilustrado nas seções subsequentes, que discutem o transporte de oxigênio do gás inspirado aos tecidos, onde ele é usado para o metabolismo oxidativo.

Função pulmonar

Os pulmões têm duas funções principais: transferir oxigênio do gás inspirado para o sangue, e remover dióxido de carbono do sangue para o gás expirado. Conforme se discutiu anteriormente, a última é crítica para a homeostase do íon hidrogênio, e é prejudicada pela hipoventilação. A hipoventilação leva invariavelmente à menor captação de oxigênio no sangue, mas, como se verá, pode ocorrer comprometimento da oxigenação na ausência de hipoventilação.

Ventilação alveolar

A pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, PaO_2 , depende da tensão oxigênio alveolar (PaO_2), que, por sua vez, depende da fração do gás inspirado que engloba oxigênio (FiO_2), tensão arterial dióxido de carbono ($PaCO_2$), quociente respiratório (QR), pressão barométrica atmosférica (P_B) e pressão parcial de vapor de água (PH_2O), de modo que:

$$PaO_2 = FiO_2 \times (P_B - PH_2O) - PaCO_2 / RQ \quad (29)$$

Esta é a equação do gás alveolar. O quociente respiratório depende das proporções relativas dos ácidos graxos livres, carboidrato e proteína que estão sendo usados como substratos de energia pelos tecidos, mas varia somente através de uma pequena faixa, mesmo na doença. O ar alveolar é sempre saturado com água de modo que PH_2O é constante. Segue-se que PaO_2 pode-se elevar significativamente como resultado de um aumento em P_B (que requer uma câmara hiperbárica) ou FiO_2 (que requer a administração de oxigênio) ou uma queda na $PaCO_2$ (que requer aumento da ventilação). Somente as duas últimas estão prontamente disponíveis para tratar os pacientes com PaO_2 baixa. O exame da Equação 29 indicará que o efeito de uma alteração da $PaCO_2$ sobre PaO_2 será maior, se a FiO_2 estiver normal em vez de elevada; uma elevação na $PaCO_2$ (geralmente aceita como igual à $PaCO_2$) pode diminuir significativamente a PaO_2 aos valores normais de FiO_2 , mas terá menor efeito se a FiO_2 estiver aumentada.

Captação de oxigênio no sangue

A entrega contínua de sangue venoso misto com baixo conteúdo de oxigênio nos capilares alveolares, e a difusão de oxigênio abaixo do gradiente de concentração do espaço alveolar para o sangue, resulta na tendência constante à queda da PaO_2 que é impedida pela entrega do oxigênio aos alvéolos pela ventilação. Na saúde, em indivíduos jovens, o oxigênio se difunde prontamente dos alvéolos para dentro do plasma e a PaO_2 geralmente é apenas cerca de 1 kPa inferior à PaO_2 , que é

(respirando o ar ambiente ao nível do mar) de aproximadamente 13,3 kPa. O gradiente aumenta com o envelhecimento e o valor normal aproximado é dado por $(PaO_2 - PaO_2) = (0,06 \times \text{idade em anos})$ kPa de modo que pode chegar a quase 4 kPa em indivíduos sexagenários saudáveis. A doença pulmonar que prejudica a difusão é uma causa em potencial de elevação de $(PaO_2 - PaO_2)$ e, portanto, de diminuição na PaO_2 , mas é tal a natureza dos alvéolos que qualquer comprometimento na difusão deve ser considerável antes de afetar a PaO_2 em repouso.

A manutenção de uma PaO_2 normal também requer uma relação normal entre a perfusão dos alvéolos e sua ventilação: o efeito de um distúrbio nessa relação (desequilíbrio ventilação-perfusão) também são considerados adiante.

Na saúde, uma pequena proporção do sangue que alcança os pulmões a partir dos tecidos desvia-se dos alvéolos e não participa da troca gasosa (desvio direita-esquerda). Isto porque as veias brônquicas drenam diretamente nas veias pulmonares, apesar de algum sangue que perfunde o miocárdio drenar diretamente na cavidade do ventrículo esquerdo. Qualquer aumento no desvio decorrente de um processo patológico tenderá a diminuir a PaO_2 .

O fator final capaz de afetar a PaO_2 é a tensão de oxigênio no sangue que alcança os pulmões, ou seja, PO_2 ou PvO_2 venosa mista (“mista” porque este sangue é derivado de todas as veias que drenam no lado direito do coração). Se esta for baixa, será necessário um transporte aumentado de oxigênio alveolar para permitir a PaO_2 máxima. Na saúde, as necessidades aumentadas de oxigênio tecidual (p. ex., durante o exercício) resultam em queda da PvO_2 e a maior necessidade de oxigênio é atendida pela hiperventilação. As necessidades de oxigênio tecidual geralmente são maiores na doença, por exemplo, como resultado de sepse ou resposta metabólica ao trauma, mas, ao mesmo tempo, as respostas fisiológicas que levam à hiperventilação podem estar atenuadas. Outros fatores que podem contribuir para a PvO_2 baixa incluem diminuição da saturação de oxigênio, anemia e redução do débito cardíaco, os quais, como se discutirá adiante, podem diminuir a entrega de oxigênio para os tecidos.

Em síntese, uma PaO_2 baixa, ou seja, a hipoxemia, pode ser causada por:

- diminuição na PaO_2 (seja por diminuição na proporção de oxigênio no gás inspirado, aumento na $PaCO_2$ ou pressão barométrica reduzida)
- hipoventilação
- difusão diminuída
- desequilíbrio da ventilação e perfusão
- aumento do desvio
- diminuição da PvO_2 .

A hipoxemia causada por hipoventilação ou a diminuição da PaO_2 ou PvO_2 pode ser distinguida de outras causas, calculando-se o gradiente de oxigênio alveolar-arterial ($PAO_2 - PaO_2$). A PaO_2 pode ser calculada por gasometria arterial usando a equação do gás alveolar. O gradiente é maior, quando a hipoxemia é o resultado da difusão prejudicada, desvio ou desequilíbrio entre ventilação e perfusão. Nestas condições, a $PaCO_2$ geralmente é normal. Porém, quando a $PaCO_2$ está elevada, como ocorre na hipoxemia causada por hipoventilação alveolar ($PAO_2 - PaO_2$), isto é tipicamente normal.

A hipoxemia se torna clinicamente reconhecível quando é grave o suficiente para causar cianose central. Isso requer uma concentração de hemoglobina desoxigenada superior a 50 g/L (saturação <75% em concentrações normais de hemoglobina). Em pacientes com anemia grave, a hemoglobina baixa pode resultar em hipoxemia significativa que está presente sem haver cianose discernível; por outro lado, pacientes com policitemia podem ter cianose central, apesar de uma saturação de oxigênio relativamente normal.

A cianose periférica estará sempre presente se houver cianose central, mas pode ocorrer cianose periférica na ausência de cianose central como consequência de circulação periférica reduzida.

O papel da hemoglobina no transporte de oxigênio

Embora a quantidade de oxigênio presente na solução física no sangue relacione-se diretamente à PaO_2 (0,225 mL/L por kPa), somente uma pequena quantidade de oxigênio é transportada desta maneira (na PaO_2 normal, aproximadamente 3 mL por litro de plasma). O oxigênio é principalmente transportado no sangue ligado à hemoglobina. Um grama de hemoglobina pode ligar 1,34 mL de oxigênio quando totalmente saturado. A PaO_2 normal de sangue arterial é de aproximadamente 13,3 kPa, na qual a hemoglobina é saturada em cerca de 97%. O conteúdo total de oxigênio arterial (CaO_2) é obtido pela soma das frações de hemoglobina dissolvida e ligada:

$$CaO_2 = ([Hb] \times SaO_2 / 100) \times 1,34 + (0,23 \times PaO_2) \quad (30)$$

onde [Hb] é a concentração de hemoglobina (g/L) e SaO_2 é a porcentagem de saturação de hemoglobina com oxigênio. Ao nível do mar, a CaO_2 é normalmente de cerca de 200 mL/L. A SaO_2 pode ser medida usando um co-oxímetro; estes instrumentos também medem a concentração de hemoglobina e, portanto, permite o cálculo do conteúdo de oxigênio arterial, que dá muito mais informações do que a PaO_2 somente. Os modernos analisadores de gasometria geralmente incorporam um co-oxímetro, e estes instrumentos são amplamente usados nas unidades de terapia intensiva. O conteúdo de oxigênio arterial também pode ser medido de forma não invasiva com o uso de um oxímetro de pulso (transcutaneamente). Está além do âmbito deste livro discutir em detalhes os princípios analíticos utilizados nestes instrumentos, mas um resumo é apresentado em seção posterior (p. 91).

A relação sigmoide familiar entre a saturação de Hb e a tensão de oxigênio (Fig. 5.7) tem uma série de importantes consequências clínicas. Primeiro, a redução considerável na PaO_2 abaixo do normal tem pouco efeito sobre a quantidade de oxigênio transportado no sangue. A saturação só cai abaixo de 90% quando a PaO_2 cai abaixo de 8 kPa. Se, porém, a PaO_2 cair mais, a saturação de oxigênio (e, portanto, a quantidade de oxigênio transportado) diminui agudamente. Uma consequência adicional é que, como a hemoglobina é saturável, aumentar a PaO_2 acima do que é necessário para proporcionar uma completa saturação tem efeito relativamente pequeno sobre o conteúdo de oxigênio arterial, uma vez que apenas a pequena fração presente na solução é aumentada significativamente.

Saturação (%)

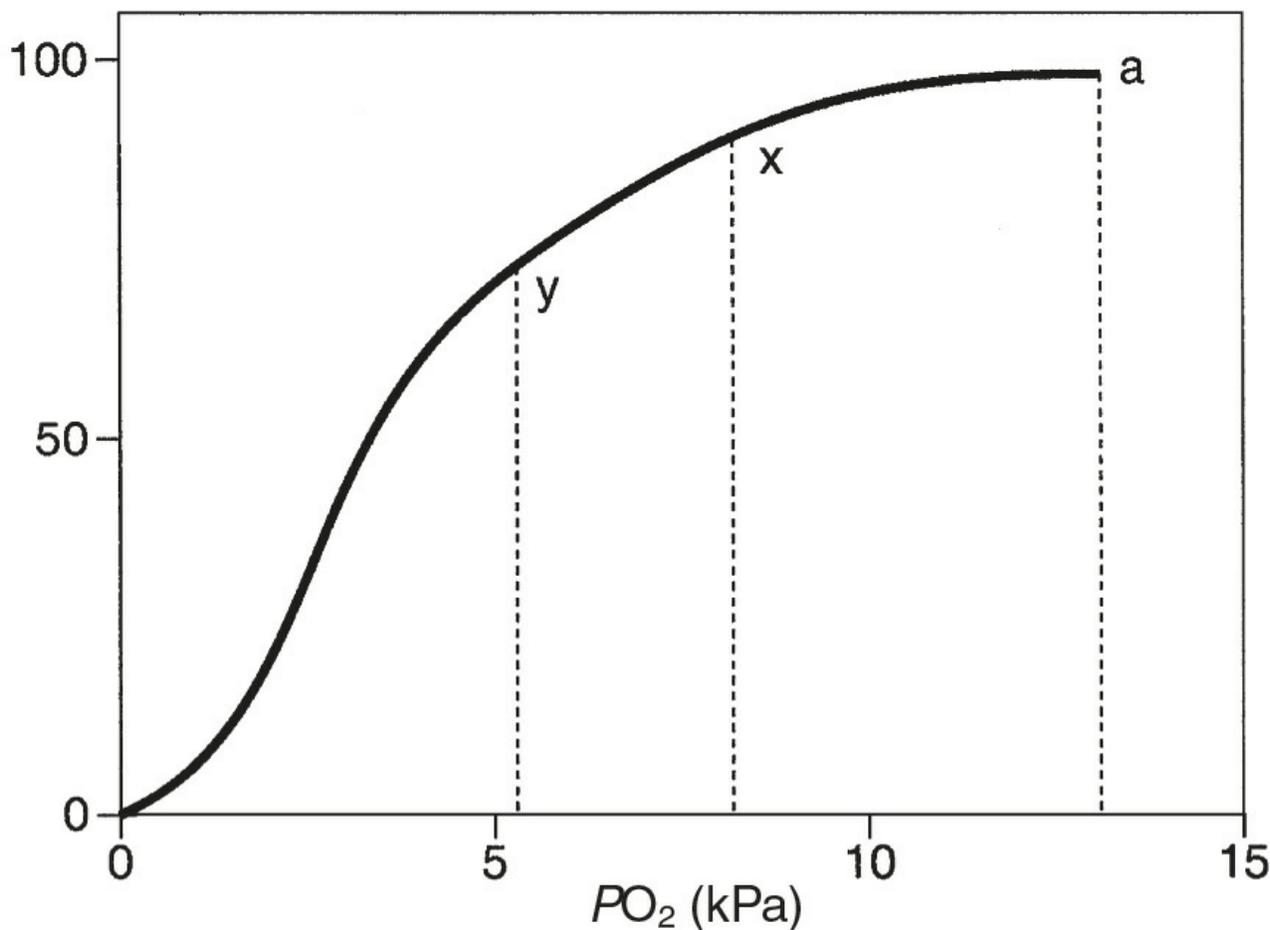


FIGURA 5.7 ■ A curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina. Na PO_2 arterial normal (ponto "a"), a hemoglobina está saturada em cerca de 97% ($SaO_2 = 97\%$). O ponto "y" representa a PO_2 venosa normal, em que a hemoglobina está saturada em 75% ($SVO_2 = 75\%$). A diminuição da PO_2 arterial para 8 kPa (ponto "x") está associada à diminuição da SaO_2 para apenas 90%, mas uma queda adicional terá efeito proporcionalmente maior na SaO_2 e, portanto, no conteúdo de oxigênio arterial.

Os efeitos da doença pulmonar na captação de oxigênio no sangue

O efeito da hipoventilação alveolar e a difusão prejudicada na função pulmonar foram descritos anteriormente. Dois outros defeitos funcionais, desvios e desequilíbrio ventilação-perfusão, também podem ter profundo efeito sobre a oxigenação do sangue.

Desvios

A hemoglobina está saturada em cerca de 97% no sangue arterial normal. Isto, em parte, se deve ao desvio fisiológico. Em algumas condições (p. ex., pneumonia lobar, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório adulto), alguns alvéolos se tornam cheios de líquido e não participam da troca gasosa, embora ainda sejam perfundidos com sangue. Portanto, o desvio é maior e isso leva à hipoxemia arterial. A atelectasia (colapso de um pulmão ou parte de um pulmão, de modo que ele não é aerado) tem o mesmo efeito. Nestas circunstâncias, aumentar a PaO_2 por meio da elevação da FiO_2 tem pouco efeito sobre a PaO_2 geral. Isto porque nenhuma troca gasosa ocorrerá nos alvéolos que estão agindo como desvios, enquanto a hemoglobina no sangue que sai de alvéolos com função normal já está totalmente saturada com oxigênio. Elevar a FiO_2 aumentará somente a pequena proporção de oxigênio contida na solução física neste sangue, e pouco efeito terá sobre o conteúdo total arterial oxigênio.

Desequilíbrio de ventilação-perfusão

O fato de a hemoglobina não estar totalmente saturada no sangue arterial normal também está relacionado a um desequilíbrio entre ventilação e perfusão alveolar. Em repouso, a ventilação é de cerca de 4,2 L/min e o fluxo sanguíneo pulmonar é de aproximadamente 5,5 L/min, de modo que a relação ventilação-perfusão (relação V/Q) é de cerca de 0,8. Contudo, esta relação não é uniforme por todo o pulmão, variando entre os limites aproximados de 0,5 e 3,0. Alguns alvéolos são mais bem ventilados do que perfundidos ($V/\dot{Q} < 1$), de modo que uma proporção da ventilação é “desperdiçada” e o efeito é o aumento do “espaço morto”; em outros, V e Q estão em equilíbrio. Em ambos os casos, ocorre oxigenação eficaz do sangue. Entretanto, nestes alvéolos em que a perfusão excede a ventilação ($V/\dot{Q} < 1$), a oxigenação completa do sangue é impossível. Como a hemoglobina é saturável, o transporte de oxigênio nos alvéolos bem ventilados e normalmente ventilados não pode compensar a oxigenação diminuída de sangue em alvéolos mal ventilados. Muitas doenças pulmonares, notavelmente a doença pulmonar obstrutiva crônica e a doença pulmonar intersticial, dão origem a um aumento acima do desequilíbrio normal de ventilação e perfusão. Porém, em contraste com a doença na qual ocorre desvio significativo, elevar a FiO_2 nessas condições, porque ela aumentará o transporte de oxigênio em alvéolos mal ventilados, poderá aumentar a PaO_2 geral.

Efeitos diferenciais da doença pulmonar na $PaCO_2$ e PaO_2

Será instrutivo neste ponto comparar o efeito de doença respiratória na $PaCO_2$ e PaO_2 . O dióxido de carbono é transportado no sangue efetivamente na solução física (embora principalmente na forma de bicarbonato). Em contraste com a curva de dissociação da oxiemoglobina, a curva relativa ao conteúdo de dióxido de carbono no sangue para a pressão parcial é quase linear acima da variação fisiológica. Como resultado, uma significativa alteração na $PaCO_2$ sempre causará significativa alteração no conteúdo de dióxido de carbono no sangue. Em contrapartida, como se observou, alterações consideráveis na PaO_2 podem ocorrer com pouco efeito sobre o conteúdo de oxigênio no sangue.

A $PaCO_2$ é determinada pela ventilação alveolar: na saúde, qualquer aumento na formação de dióxido de carbono (p. ex., durante o exercício) pode ser equiparado ao aumento na excreção e a PaO_2 não é afetada. Em contraste, na doença pulmonar, se $PaCO_2$ estiver elevada, então a PaO_2 sempre será diminuída. Assim, se a hipoventilação causar hipercapnia, ela também causará hipoxemia. No entanto, a hipercapnia nem sempre está presente em pacientes que são hipoxêmicos. O dióxido de carbono pode-se difundir entre o sangue e o ar alveolar mais prontamente que o oxigênio; os defeitos na difusão raramente causam hipercapnia, embora possam causar hipoxemia. O desvio causa diminuição na PaO_2 , mas isto estimulará a ventilação, aumentando a excreção do dióxido de carbono dos alvéolos ventilados e prevenindo a elevação da $PaCO_2$ ou até causar hipocapnia. Somente com o extenso desvio a $PaCO_2$ se elevará.

Na doença pulmonar, que causa maior desequilíbrio na V/Q, há tendência à queda da PaO_2 , pelas razões discutidas anteriormente; isso estimulará a respiração, mas ainda que a ventilação aumentada de alvéolos bem-perfundidos não possa compensar a oxigenação prejudicada, é capaz de aumentar a excreção de dióxido de carbono e há queda da $PaCO_2$. Na doença mais grave, porém, a hipoxemia será acompanhada por hipercapnia.

A insuficiência respiratória, definida por $PaO_2 < 8$ kPa ou $PaCO_2 > 7$ kPa, é dividida, portanto, em dois tipos: tipo I, em que a PaO_2 é baixa e a $PaCO_2$ é normal ou baixa (tipicamente vista em condições como pneumonia, edema pulmonar e lesão pulmonar aguda, em que o tecido pulmonar está danificado) e tipo II, em que a PaO_2 é baixa, mas a $PaCO_2$ está alta (tipicamente vista na doença pulmonar obstrutiva crônica e em condições que causam hipoventilação).

Transporte de oxigênio para os tecidos

Entrega do oxigênio

O transporte de oxigênio para os tecidos depende não apenas da adequada transferência de oxigênio do gás inspirado aos capilares alveolares, mas também de um débito cardíaco adequado. A quantidade total de oxigênio entregue pelo aparato cardiopulmonar (DO_2) é obtida pelo produto do conteúdo do oxigênio (CaO_2) e o débito cardíaco (CO):

$$DO_2 = CaO_2 \times CO$$

(31)

No entanto, a quantidade de oxigênio disponível para os tecidos dependerá da perfusão local e da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, que determina a prontidão da liberação de oxigênio.

Captação de oxigênio

O oxigênio é captado nos tecidos porque sua PO_2 é mais baixa que a do sangue, e o oxigênio difunde-se pelo seu gradiente de concentração. Mas o exame da curva de dissociação da oxiemoglobina indica que a quantidade de oxigênio captada dependerá da saturação de hemoglobina (SO_2) em uma determinada PO_2 . A saturação de oxigênio venoso (SvO_2) misto em repouso é de aproximadamente 75%, correspondente a uma PvO_2 de 5,3 kPa e permite a captação de 46 mL de oxigênio de cada litro de sangue. O débito cardíaco em repouso é de aproximadamente 5 L/min, e uma captação total de oxigênio tecidual é de cerca de 250 mL/min em repouso. Porém, se a curva da oxiemoglobina se desviasse para a esquerda, menos oxigênio seria liberado da hemoglobina com a mesma queda de pO_2 , enquanto um desvio à direita aumentaria a disponibilidade de oxigênio.

Estes desvios ocorrem fisiologicamente. O aumento da PCO_2 ou $[H^+]$ (que ocorrem quando o sangue atravessa os leitos capilares) causa um desvio à direita, como ocorre na elevação da temperatura. A posição da curva também é determinada pela concentração de 2,3-DPG nos eritrócitos. O aumento da concentração de 2,3-DPG (normalmente de cerca de 4 mmol/L das hemácias) causa um desvio à direita. Isto ocorre na hipóxia crônica e, deste modo, facilita a captação de oxigênio pelos tecidos. Estes efeitos são ilustrados na [Figura 5.8](#). A posição da curva de saturação da oxiemoglobina pode ser definida por P_{50} , a pressão parcial de oxigênio em que a hemoglobina está 50% saturada. Normalmente é de cerca de 3,7 kPa.

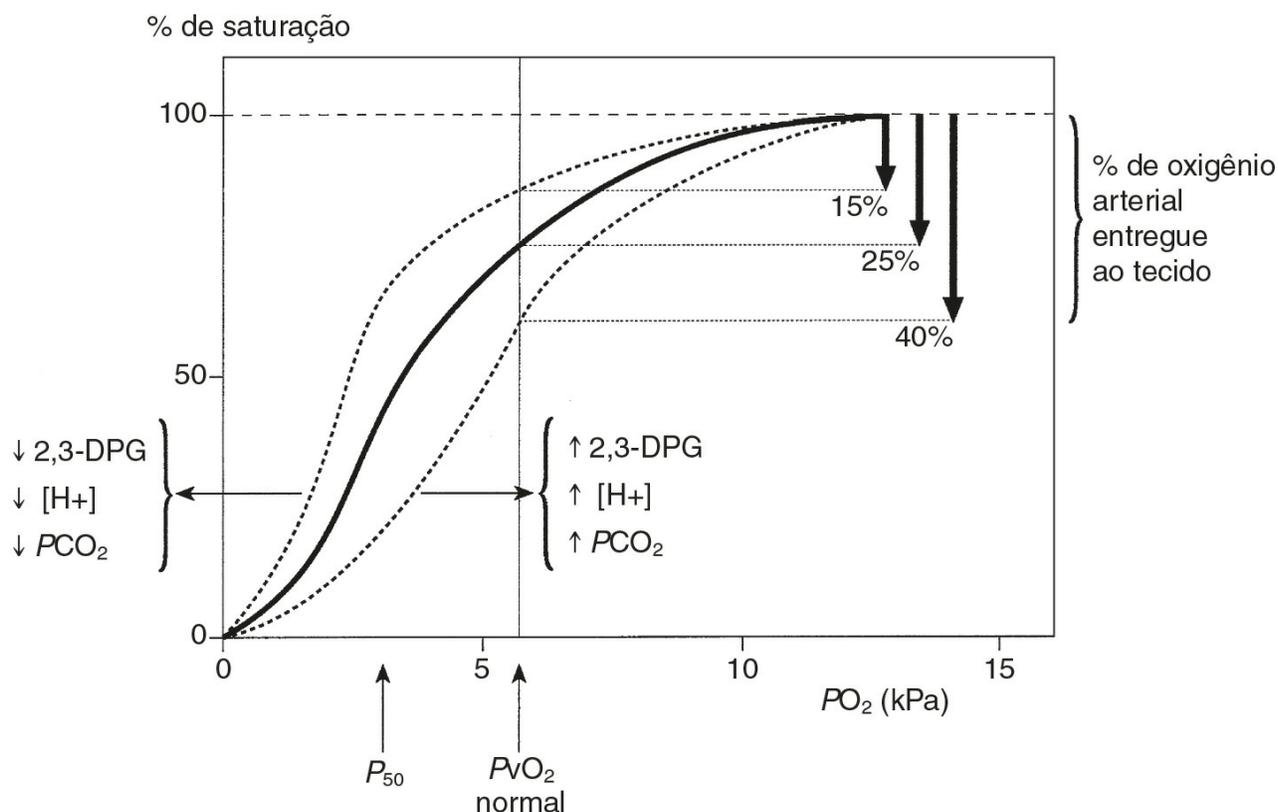


FIGURA 5.8 ■ A curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina. A elevação da PCO_2 , $[H^+]$ ou do 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) nas hemácias causa um desvio na curva, diminuindo a afinidade da hemoglobina por oxigênio (P_{50} aumentada) e aumentando a quantidade de oxigênio disponível

para os tecidos. A diminuição da PCO_2 , $[H^+]$ ou de 2,3-DPG nas hemácias causa um desvio à esquerda, que tem o efeito oposto.

Hipóxia

A hipóxia tecidual pode-se dever a distúrbio que ocorre em qualquer estágio na entrega de oxigênio para as células onde é utilizado (Tabela 5.4), quando há maior demanda ou captação deficiente de oxigênio. O tratamento racional da hipóxia obviamente depende de se conhecer a causa.

TABELA 5.4 Fatores que afetam a oxigenação e causa hipóxia

Fator	Causa de hipóxia	Tipo de hipóxia
Conteúdo de oxigênio inspirado (FI_{O_2})	Baixa PO_2 inspirada Baixa pressão barométrica (P_B)	Hipóxico
Tensão de oxigênio alveolar (PA_{O_2})	Hipoventilação Aumento do consumo de oxigênio Aumento de PA_{CO_2}	Hipóxico
Tensão de oxigênio arterial (Pa_{O_2})	<i>Shunt</i> venoso-arterial Desequilíbrio V/Q Capacidade de difusão prejudicada	Hipóxico
Capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue	Baixa hemoglobina Baixa P_{50}	Anêmico
Suprimento sanguíneo para os tecidos	Baixo débito cardíaco Vasoconstrição	Estagnado
Utilização prejudicada de oxigênio	Toxinas metabólicas	Histotóxico

Medição da entrega de oxigênio para os tecidos

Isto requer a determinação do conteúdo oxigênio arterial, preferivelmente decorrente das medições de hemoglobina e Sa_{O_2} , bem como do débito cardíaco. Sa_{O_2} pode ser calculada a partir da Pa_{O_2} , usando um valor assumido para P_{50} , mas a medição direta, por oximetria, é mais confiável. É possível inferir a adequação do débito cardíaco a partir da observação clínica, mas pode ser medida diretamente pelo método de termodiluição usando um cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) incorporando um termistor.

Oxímetros – instrumentos que medem a saturação de hemoglobina com oxigênio – são dos dois tipos. Os co-oxímetros medem a absorvância óptica de sangue *in vitro* em múltiplos comprimentos de onda; porque a oxiemoglobina e a hemoglobina desoxigenada (e, de fato, carboxiemoglobina e metemoglobina) têm diferentes características de absorvância, estes instrumentos podem ser calibrados para quantificar estas espécies separadamente, e assim medir a Sa_{O_2} . Os oxímetros de pulso não são invasivos. Dispõem de sensores que normalmente são aplicados a uma parte fina da anatomia do paciente (p. ex., a ponta de um dedo ou lobo da orelha) que direciona a luz de dois comprimentos de onda (660 e 940 nm) através do tecido para um detector que mede a absorvância relativa e, conseqüentemente, a hemoglobina e a oxiemoglobina. A influência da absorção pelos tecidos e sangue venoso e capilar é minimizada pela medição da absorção em *mutação* (conseqüentemente, a oximetria de pulso) que se deve à hemoglobina no sangue arterial isoladamente. Os oxímetros de pulso de refletância também estão disponíveis, porém são de uso menos amplo.

Os oxímetros de pulso não detectam carboxiemoglobina e outras variantes da hemoglobina e assim podem produzir resultados enganosos, se estas estiverem presentes. Por exemplo, embora a saturação seja normal (p. ex., 97%), se 12% da hemoglobina estivesse na forma de carboxiemoglobina, a porcentagem verdadeira da oxiemoglobina seria apenas 85% do total. Foram desenvolvidos co-oxímetros de pulso que combinam as duas técnicas e permitem medição não invasiva mais confiável de Sa_{O_2} .

A maioria dos analisadores de gasometria fornece uma estimativa de Sa_{O_2} baseada em medições de $[H^+]$, Pa_{O_2} e equações empíricas. Esta abordagem conta com uma série de suposições que podem não ser válidas em pacientes individuais, com o resultado de que estas estimativas podem variar significativamente dos valores medidos, particularmente se hemoglobinas anormais (p. ex., carboxi-, metemoglobina) estiverem presentes. Medições diretas devem ser preferidas. Os analisadores de gasometria também podem fornecer um valor de conteúdo do oxigênio arterial, mas como ocorre na saturação, estas são apenas estimativas, e não medições verdadeiras.

Detecção de hipóxia tecidual

Embora o acúmulo de ácido láctico seja uma consequência da hipóxia tecidual grave, o desenvolvimento de hiperlactatemia é um fenômeno relativamente tardio, e quando é detectável, já pode ter ocorrido dano tecidual hipóxico. Além disto, este pode

ocorrer por outras razões, por exemplo, função hepática comprometida, contração muscular extenuante (não apenas no exercício, mas também decorrentes de rigores ou convulsões) e como resultado de melhor perfusão de um tecido anteriormente mal perfundido (fenômeno de *washout*).

A medição da saturação de oxigênio venoso misto (SvO_2) é agora amplamente usada na avaliação de enfermos em estado crítico. A SvO_2 pode ser medida *in vitro* em uma amostra de sangue obtida por cateter de artéria pulmonar ou *in vivo* com um cateter contendo feixes de fibra óptica, que transmite a luz de um comprimento de onda apropriado para o sangue e transmite a luz refletida para um aparelho de medição. Ele reflete a diferença entre o suprimento de oxigênio arterial e o consumo tecidual. A SvO_2 normalmente é da ordem de 75%, mas, em geral, cai para 50% ou menos quando há metabolismo anaeróbico, embora esta queda também possa se dever a uma captação tecidual de oxigênio adequadamente aumentada ou a uma redução do débito cardíaco. Como a SvO_2 medida é efetivamente um valor médio de sangue venoso de todos os tecidos, ela pode ser afetada por alterações na distribuição relativa de sangue entre tecidos diferentes. As medições de SvO_2 podem ser enganosas; na sepse grave, a oxigenação tecidual reduzida algumas vezes está associada a uma SvO_2 alta, resultante da extração prejudicada de oxigênio e desvio arteriovenoso local.

A entrega de oxigênio para os tecidos (aproximadamente 16 mL/kg de peso corporal/min em repouso) normalmente excede a demanda, de modo que se a entrega cair, ainda assim a demanda pode ser atendida e o consumo ser independente do suprimento. No entanto, se o suprimento cair abaixo de um nível crítico (aproximadamente 8 mL/kg por min), o consumo de oxigênio se tornará dependente do suprimento (Fig. 5.9). Se isto ocorrer, é possível que a oxigenação melhore com o uso de inotrópicos ou transfusão de hemácias (para melhorar o suprimento) ou sedação (para reduzir o consumo).

Consumo
de oxigênio

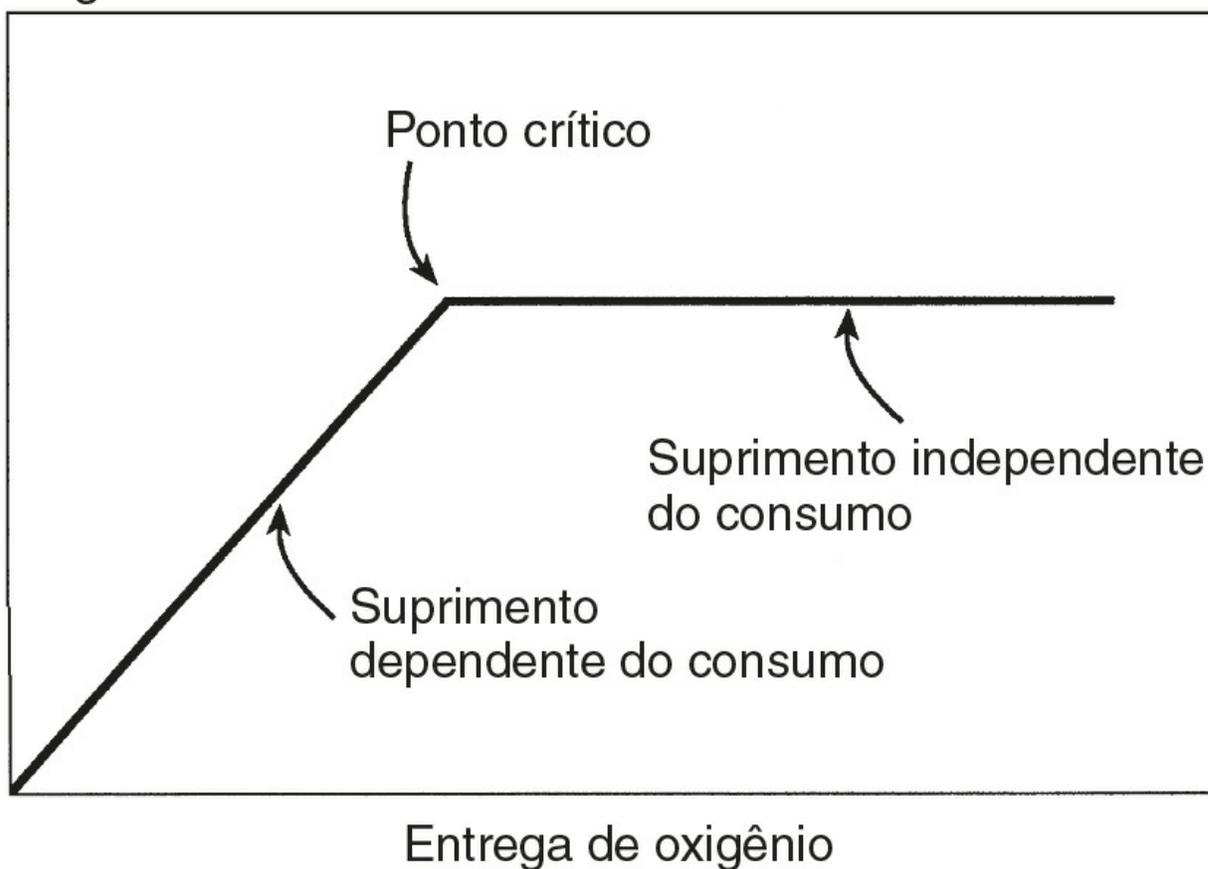


FIGURA 5.9 ■ Entrega de oxigênio para os tecidos e o consumo por parte destes. Normalmente, o consumo é independente da entrega; quando a entrega cai abaixo de um nível crítico, o resultado é a diminuição do consumo.

Tratamento da insuficiência respiratória

Está além do âmbito deste livro discutir este tópico em detalhes. Medidas apropriadas, dependendo da causa, podem incluir o tratamento de qualquer obstrução das vias aéreas, infecção ou edema pulmonar, aumentar a FiO_2 , melhorar a hipoventilação alveolar para diminuir a $PaCO_2$, uso de drogas inotrópicas para estimular o débito cardíaco, aumentar a capacidade de transporte de oxigênio do sangue para transfusão de hemácias e adoção de medidas para aumentar a perfusão tecidual ou reverter o efeito das toxinas. A hipofosfatemia algumas vezes é uma causa não reconhecida de fraqueza do músculo

respiratório, especialmente em doentes em estado crítico, como na desnutrição. Em pacientes com hipercapnia crônica que estejam hipoxêmicas, há muito se supõe que elevar a FiO_2 seja potencialmente perigoso. O racional desta noção é que a insensibilidade adquirida do centro respiratório ao dióxido de carbono pode fazer com que a hipoxemia provoque o principal estímulo ao esforço respiratório, e que a sua eliminação levaria à parada respiratória. Porém, a hipoxemia é uma ameaça à vida maior do que a hipercapnia, e acredita-se atualmente que este risco tem sido muito exagerado.

Existem muitas técnicas para melhorar a hipoventilação alveolar, incluindo a provisão de suporte respiratório invasivo com o uso de ventiladores mecânicos ou até técnicas de oxigenação extracorpóreas. Ventiladores podem ser usados em uma variedade de modalidades, por exemplo, assumindo-se o controle completo da respiração de um paciente (p. ex., quando há paralisia dos músculos respiratórios ou no coma profundo que leva ao esforço respiratório ausente ou precário) ou dando assistência aos esforços inspiratórios iniciados pelo paciente. Porém, a ventilação mecânica, embora seja uma técnica com potencial para salvar vidas na hipóxia crítica, não está isenta de desvantagens, incluindo o enchimento cardíaco prejudicado (e, conseqüentemente, a diminuição do débito cardíaco); queda muito rápida da $PaCO_2$; diminuindo o impulso respiratório normal; a hiponatremia dilucional decorrente de antidiurese inadequada, e o risco de dano mecânico às vias aéreas e pulmões (que já podem estar danificados). O oxigênio em altas concentrações é potencialmente tóxico, devendo ser usada a concentração mais baixa compatível com a reversão e prevenção de hipóxia.

Suporte ventilatório não é sinônimo de ventilação mecânica invasiva. Os pacientes capazes de respirar espontaneamente podem ser auxiliados com a manutenção da pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) com o uso de máscaras faciais ou nasais herméticas. A pressão aumentada auxilia na entrada de gás durante a inspiração e reduz o colapso das vias respiratórias durante a expiração.

CONCLUSÃO

Os distúrbios do metabolismo de íons hidrogênio e da oxigenação tecidual são encontrados frequentemente na prática clínica e podem coexistir, geralmente devido a uma etiologia comum, mas às vezes em decorrência do efeito direto de um sobre o outro. Para ambos os grupos de distúrbios, é essencial a boa compreensão dos princípios fisiológicos que regem a homeostase em indivíduos normais para um correto diagnóstico e tratamento eficaz. Estes princípios são essencialmente simples, e independem da complexidade aparente de um determinado distúrbio.

Leitura complementar

Adrogue HJ, Madias NE. Renal tubular acidosis. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P et al. editors. Oxford textbook of clinical nephrology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 976-94.

Uma revisão completa desses distúrbios.

Adrogue HJ, Gennari FJ, Gala JH et al. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009;76:1239-47.

Esta revisão fornece uma descrição sucinta e comparação de abordagens para avaliar distúrbios ácido-base (incluindo a forte abordagem iônica) com numerosas referências discutindo de forma convincente que a abordagem fisiológica é a preferida.

Cohen RD, Woods HF. Disturbances of acid-base homeostasis. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, editors. Oxford textbook of medicine. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 1738-51.

Além de apresentar uma descrição detalhada dos distúrbios ácido-base não respiratórios, este capítulo também ressalta a importância do fígado na homeostase ácido-base.

Gentile M, Davies JD. Bedside monitoring of pulmonary function. In: Vincent J-L, Abraham E, Moore FA et al. editors. Textbook of critical care. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 279-87.

Uma clara explicação dos princípios, uso e desvantagens da oximetria de pulso e outras técnicas ao lado do leito.

Marini J, Dries DJ. Principles of gas exchange. In: Vincent J-L, Abraham E, Moore FA et al. editors. Textbook of critical care. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 288-95.

Uma descrição escrita com clareza do transporte de gás respiratório.

Palmer BP, Narins RG, Yee J. Clinical acid-base disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P et al. editors. Oxford textbook of clinical nephrology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 321-46.

Uma descrição abrangente dos distúrbios não respiratórios, com cobertura particularmente boa da fisiopatologia e extensas referências.

Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 1978;33:9-26.

A primeira descrição da teoria iônica forte.

Critical Care Medicine Tutorials. <http://www.ccmtutorials.com/rs/oxygen/page11.htm>; [Acesso em 19 de janeiro de 2012].

Uma sucinta explicação do conceito da entrega dependente do consumo de oxigênio.

Cálcio, fosfato e magnésio

Timothy Cundy • Andrew Grey • Ian R. Reid

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

METABOLISMO DE CÁLCIO

Papel biológico do cálcio

Distribuição de cálcio

Fluxos de cálcio

Regulação do metabolismo de cálcio

Avaliação bioquímica do metabolismo de cálcio

Cálcio plasmático

Hipercalcemia

Hipocalcemia

METABOLISMO DO FÓSFORO

Distribuição de fósforo corporal

Hiperfosfatemia

Hipofosfatemia

Abordagem terapêutica à hipofosfatemia

METABOLISMO DE MAGNÉSIO

Magnésio plasmático

Homeostase do magnésio

Hipomagneemia

Hipermagneemia

CONCLUSÃO

APÊNDICES

METABOLISMO DE CÁLCIO

Papel biológico do cálcio

Cálcio é um cátion divalente com múltiplos papéis na fisiologia vertebrada, que podem ser divididos entre estruturais ou metabólicos. Seu papel estrutural está no esqueleto, onde a deficiência de cálcio leva à doença esquelética, seja na forma de osteoporose ou de osteomalacia. Seus papéis metabólicos são mais numerosos.

A concentração extracelular de íons cálcio influencia o limiar para os potenciais de ação do nervo: o cálcio alto eleva o limiar e o cálcio baixo tem o efeito oposto. A concentração extracelular de cálcio parece alterar o mecanismo de *gating* (abertura e fechamento) dos canais de sódio e potássio, sendo possivelmente o resultado de íons cálcio sendo atraídos e “triando” a carga negativa na superfície celular na região desses canais.

O cálcio tem um papel fundamental na sinalização intracelular. A despolarização das células nervosas ou musculares, ou a ligação de um hormônio ou citocina ao seu receptor na superfície de outros tipos de célula, resulta em aumento da concentração de cálcio citosólico por meio do influxo de cálcio através dos canais da membrana plasmática ou da liberação de cálcio das reservas intracelulares (p. ex., o retículo sarcoplasmático ou endoplasmático), ou dos dois mecanismos. A segunda via depende da hidrólise ativada pelo receptor de fosfolipídios de inositol na membrana plasmática, levando à liberação de trifosfato de inositol dentro do citosol. Esse composto liga-se a um receptor no retículo endoplasmático, resultando na liberação de cálcio dentro do citosol. A regulação de uma variedade de funções celulares pode, então, se seguir, sendo algumas enzimas diretamente afetadas pela concentração de cálcio citosólico (p. ex., proteína quinase C) e outras indiretamente afetadas pela proteína receptora de cálcio, a calmodulina. Essas vias são fundamentais para a contração muscular, a secreção neuroendócrina e o metabolismo e crescimento celular.

Distribuição de cálcio

O cálcio total corporal em um humano adulto é aproximadamente 1 kg, 99% do qual se encontra no esqueleto. Aproximadamente 1% do cálcio do esqueleto é livremente intercambiável com cálcio no líquido extracelular (LEC). Os íons cálcio se difundem livremente por todo o espaço extracelular, onde sua concentração é de aproximadamente 1,2 mol/L. A concentração de cálcio *ionizado* no plasma é a mesma, mas o cálcio plasmático *total* é aproximadamente duas vezes mais alto em função de sua proteína de ligação. O cálcio também forma complexos com fosfato, citrato e bicarbonato no plasma e no fluido intersticial (Tabela 6.1). É a concentração de cálcio ionizado que é fisiologicamente importante e estreitamente regulada.

TABELA 6.1 Distribuição de cálcio plasmático

Fração	Total (%)
Ultrafiltrável	53
Ionizado	47
Complexado	6
Ligado à proteína	47
Albumina	37
Globulina	10
Total (2,2 – 2,6 mmol/L)	100

O cálcio é, sobretudo, um íon extracelular; as concentrações citosólicas são da ordem de 10^{-4} a 10^{-3} mmol/L. É necessária uma baixa concentração de cálcio intracelular para que ele funcione como um mensageiro intracelular. Ela é mantida por bombas e trocadores de cálcio nas membranas celulares. O retículo endoplasmático e as mitocôndrias também têm capacidade para remover cálcio do citosol.

Fluxos de cálcio

Três principais órgãos estão envolvidos no manejo do cálcio corporal: o trato gastrointestinal, o osso e os rins (Fig. 6.1).

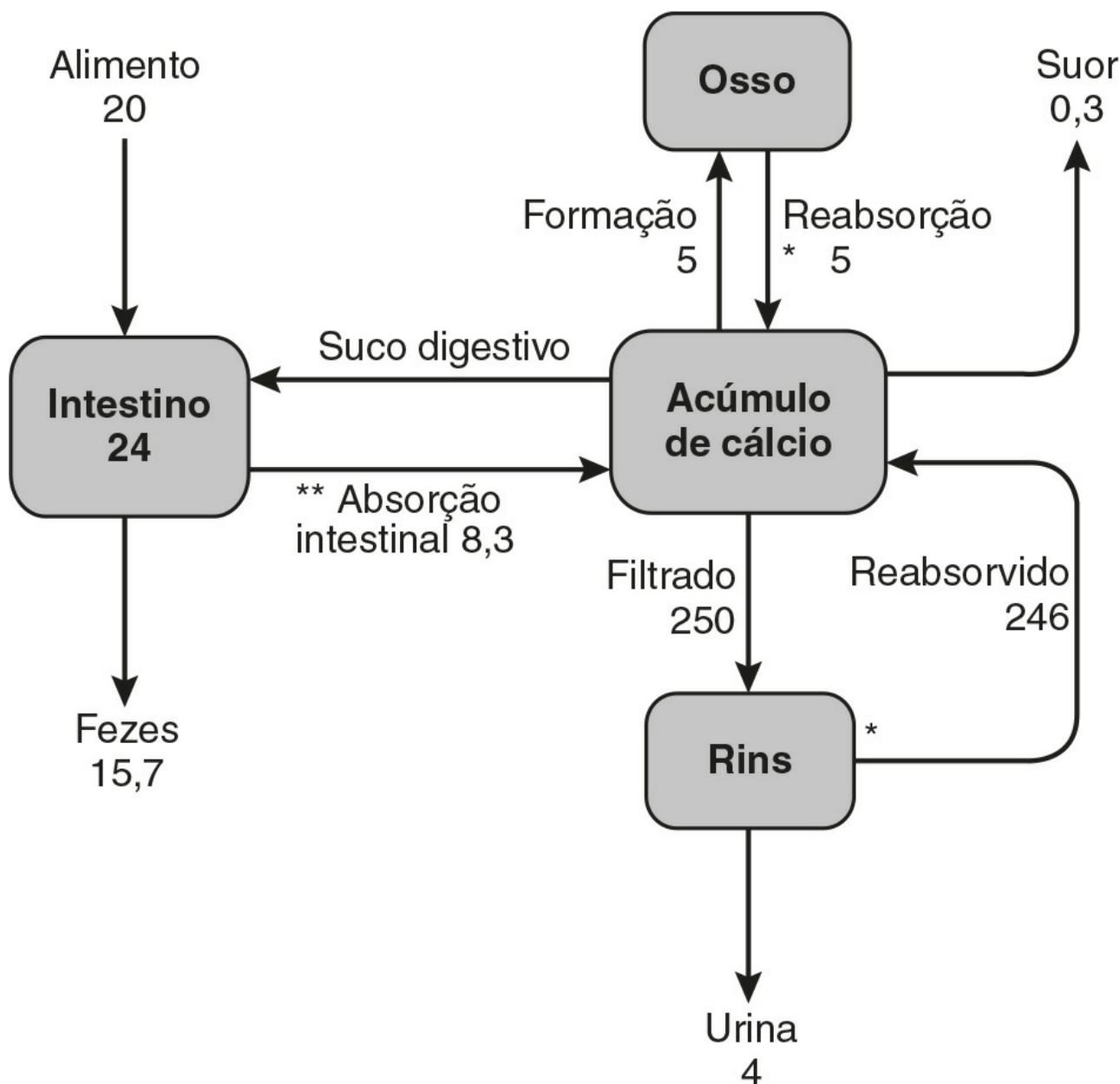


FIGURA 6.1 ■ Fluxos representativos de cálcio (mmol/24h) em um adulto saudável (70 kg de peso corporal) em equilíbrio zero de cálcio. A troca rápida de cálcio nas superfícies ósseas bem como a troca nos tecidos moles não estão ilustradas neste diagrama. Estão indicados os principais locais de ação do paratormônio (*) e 1,25(OH)₂D (**). (Modificada de Wilkinson R. Absorption of calcium, phosphorus and magnesium. In: Nordin B E C (ed). Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976, com permissão).

Trato gastrintestinal

A absorção intestinal de cálcio é mediada por dois mecanismos. Um deles consiste em um processo transcelular ativo, regulado pelo calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D; 1,25(OH)₂D) no duodeno. Isto envolve a captação de cálcio dentro do enterócito pelo TRPV6 (canal de cátion do receptor de potencial transitório do canal de cálcio da membrana, subfamília V, membro 6), seguida pela ligação intracelular de cálcio na proteína ligante de cálcio, CaBP-9k, depois pelo transporte dependente de energia do cálcio através da membrana basolateral via PMCA1b, um transcrito de *splicing* alternativo da membrana plasmática Ca²⁺-ATPase. A 1,25-di-hidroxivitamina D aumenta a expressão genética de TRPV6 e CaBP-9k, aumentando, assim, a absorção de cálcio. O cálcio também é absorvido passivamente em todo o intestino delgado e, possivelmente, no cólon. Como o duodeno é relativamente curto, em comparação com o resto do intestino delgado, ele pode responder por menos da metade do cálcio absorvido em ingestões dietéticas normais, apesar de sua maior capacidade absorptiva por unidade de comprimento. Nas baixas ingestões de cálcio, predomina a absorção ativa, mas esta é saturável, enquanto nas ingestões mais altas, a troca em cálcio líquido absorvido em relação a qualquer alteração na ingestão é relativamente pequena e mediada por absorção paracelular passiva.

O intestino não apenas absorve o cálcio, mas também o secreta nos sucos digestivos. A porção não absorvida desse cálcio secretado (aproximadamente 2 a 3 mmol/24h) é conhecida como cálcio fecal endógeno. Assim, em ingestões muito baixas, o cálcio dietético absorvido será inferior àquele perdido pela secreção no suco digestivo e a absorção do cálcio líquido será

negativa. A absorção líquida de cálcio é positiva em adultos saudáveis quando sua ingestão diária de cálcio é superior a 5 mmol.

A absorção de cálcio é influenciada por outros constituintes da dieta. A presença de ânions, como fosfato, oxalato (encontrado em algumas frutas e vegetais) e fitato (encontrado em alguns cereais não refinados), diminui a solubilidade do cálcio e, portanto, sua absorção líquida. A absorção de cálcio gastrointestinal tende a declinar com a idade, mas está elevada durante a gravidez e lactação. O regulador principal da absorção intestinal é a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, e, assim, a deficiência ou o excesso desse hormônio associa-se a alterações paralelas na absorção do cálcio.

A ingestão média de cálcio de adultos saudáveis que consomem uma dieta ocidental é de cerca de 20 mmol/dia, dos quais 20 a 40% são absorvidos. A principal fonte de cálcio na dieta ocidental são os produtos lácteos. Há significativas quantidades de cálcio em alguns vegetais verdes, como espinafre, embora a biodisponibilidade seja menor.

Rins

As frações ionizadas e complexadas de cálcio plasmático são filtradas nos glomérulos, totalizando aproximadamente 250 mmol/24h. Disso, aproximadamente 98% são reabsorvidos, principalmente nos túbulos proximais. A reabsorção de cálcio nos túbulos proximais se dá por meio de um processo paracelular e, portanto, passivo, que está intimamente ligado ao do sódio e não parece ser regulado por hormônio. A excreção refinada de cálcio ocorre nas partes distais dos néfrons onde aproximadamente 15% da carga filtrada é reabsorvida. Essa seção é composta pelos túbulos distais contorcidos, pelos túbulos de conexão e pela porção inicial dos ductos coletores corticais. Nesses locais distais, a reabsorção de cálcio é ativa e ocorre contra um gradiente eletroquímico.

A reabsorção ativa de cálcio é um processo de múltiplas etapas com passagem inicial de Ca^{2+} através da membrana luminal pelo canal epitelial TRPV5 (canal de cátion do receptor de potencial transitório do canal de cálcio da membrana, subfamília V, membro 5), em seguida a difusão citosólica ligada às proteínas ligantes de cálcio sensíveis à vitamina D (calbindinas) e finalmente a extrusão ativa através da membrana basolateral oposta por um trocador de Na^+ , Ca^{2+} (NCX1) e/ou Ca^{2+} -ATPase (PMCA1b). Essa reabsorção ativa de cálcio está sujeita à regulação hormonal – principalmente pelo paratormônio (PTH) e pelo próprio cálcio extracelular, mas possivelmente também por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, calcitonina, estrógenos e androgênios.

A excreção urinária de cálcio é maior em sujeitos que consomem uma dieta de alto teor de proteína, por causa da produção de ácido no metabolismo dos aminoácidos que contêm enxofre e do sequestro de cálcio pelo sulfato na urina, resultando na inibição da reabsorção de cálcio. A ingestão de sódio também pode influenciar a excreção de cálcio afetando a reabsorção de sódio e cálcio tubular proximal (maior ingestão de sódio que aumenta a excreção de cálcio). Outros fatores que aumentam a reabsorção tubular renal de cálcio são: hipovolemia, alcalose e diuréticos tiazídicos, enquanto a expansão de volume, acidose e diuréticos de alça (p. ex., furosemida) têm efeito oposto.

Ossos

No adulto maduro, o movimento de cálcio dentro do osso equivale à sua taxa de efluxo e a massa óssea permanece constante. A situação é diferente durante o crescimento e na senescência. Apesar dessa constância de massa óssea adulta, há uma troca ativa de cálcio entre o osso e o LEC. Isto pode ocorrer como consequência de remodelagem óssea (Cap. 31), ou por meio de um processo de troca mineral entre o osso e o LEC, sem alterações locais no osso matriz. A remodelagem óssea é responsável pelas alterações da densidade óssea que ocorrem com envelhecimento ou doença. No adulto saudável, cerca de 5% de todo o esqueleto é remodelado em um ano. Em contrapartida, estudos com radioisótopo indicaram que 1 a 2% do cálcio corporal total pode ser trocado entre o osso e o LEC durante um período de vários dias. Os mecanismos precisos dessa troca e os fatores que a influenciam não são conhecidos, mas as quantidades de cálcio envolvidas sugerem que pode ter importante participação na homeostase normal do cálcio.

As perdas de cálcio no suor são da ordem de 0,3 mmol/24 h. O leite materno tem alto conteúdo de cálcio (~7,5 mmol/L) e as mulheres em amamentação podem perder de 4 a 8 mmol/24 h em seu leite.

Regulação do metabolismo de cálcio

A concentração plasmática de cálcio é controlada principalmente por PTH e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A calcitonina também pode ser considerada um hormônio calcitrópico, embora não se tenha definido claramente sua função fisiológica nos humanos. Muitos outros hormônios, fatores de crescimento e citocinas podem influenciar o metabolismo ósseo.

Paratormônio

O paratormônio é um polipeptídeo de 84 aminoácidos de cadeia única, secretado pelas glândulas paratireoides. O gene está no cromossomo 11 e consiste em três éxons que codificam um peptídeo de 115 aminoácidos (pré-pró-PTH), que é clivado para produzir pró-PTH (90 aminoácidos) e subsequentemente o peptídeo maduro (84 aminoácidos), antes da secreção. A maior parte da atividade biológica de PTH parece estar nos 34 aminoácidos na extremidade N-terminal do peptídeo.

O principal regulador da secreção de PTH é a concentração de cálcio ionizado no LEC: baixas concentrações estimulam a secreção enquanto as altas o inibem. Essa regulação é mediada pelo receptor sensor de cálcio (CaSR), um receptor acoplado à proteína G ligado à membrana. A relação entre a secreção de PTH e as concentrações de cálcio ionizado não é linear. Acentuada histerese é evidente em experimentos nos quais as concentrações de cálcio ionizado estão altas ou baixas. A concentração de PTH em uma determinada concentração de cálcio ionizado plasmático é mais baixa quando essa concentração está se elevando e quando o cálcio ionizado está em queda (Fig. 6.2). As concentrações plasmáticas de PTH mostram variação diurna. Elas são estáveis à tarde e à noite, mas elevam-se em cerca de 50% atingindo um pico por volta das 2h e caindo subsequentemente para valores aproximadamente 50% abaixo dos valores da tarde por volta das 9h. A diferença do zênite para o nadir (em homens saudáveis) é de aproximadamente 2,3 pmol/L, usando um ensaio de PTH intacto.

PTH intacto (pmol/L)

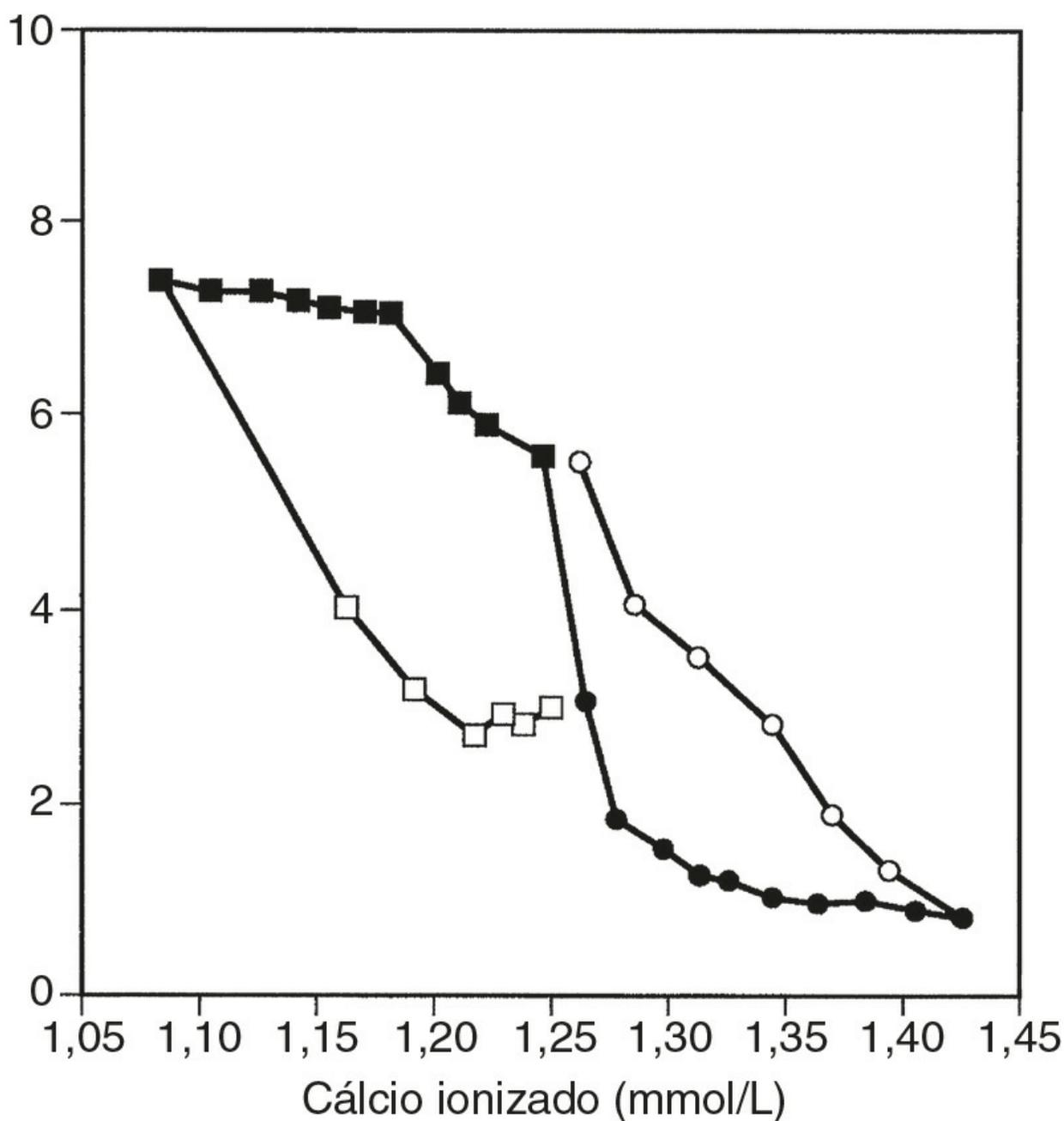


FIGURA 6.2 ■ Concentrações médias de PTH plasmático intacto em relação à concentração plasmática de cálcio ionizado em resposta a infusões de citrato (■) e gluconato de cálcio (●), e durante recuperação da hipocalcemia (□) e hipercalcemia (○). Para qualquer concentração determinada de

cálcio ionizado, a concentração PTH é mais baixa quando este está subindo do que quando está caindo. (Dados de Conlin P R et al Journal de Clinical Endocrinology and Metabolism 1989; 69:593-599, com permissão da Endocrine Society).

Muitos outros fatores influenciam a secreção de PTH, incluindo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, agonistas adrenérgicos, prostaglandinas e magnésio, mas a importância fisiológica de qualquer um deles é questionável. A deficiência grave de magnésio pode produzir um estado de hipoparatiroidismo reversível.

O paratormônio liga-se aos receptores da superfície celular em seus tecidos-alvo. O receptor de PTH tem sete domínios transmembrana, um extenso domínio extracelular envolvido na ligação de hormônio e um domínio intracelular regulador da sinalização intracelular. Em seus dois principais tecidos-alvo, osso e rim, isto resulta na ativação tanto da adenilato ciclase (com produção de monofosfato adenosina cíclico, cAMP) e fosfolipase C (com produção de inositol trifosfato) e subsequente mobilização de cálcio intracelular.

No osso, receptores de PTH estão presentes nas células de linhagem osteoblástica. Os osteoblastos, por sua vez, regulam a maturação do osteoclasto por meio da produção de RANKL (ativador do receptor do ligante do fator nuclear $\kappa\text{-B}$), que se liga ao receptor, RANK, nos pré-osteoclastos, levando à sua maturação para osteoclastos. Esse processo é modulado pela produção osteoblástica de osteoprotegerina (OPG), que também pode-se ligar ao ligante RANK, reduzindo, assim, sua ligação a RANK e, portanto, à estimulação da osteoclastogênese.

O paratormônio tem três ações principais nos rins. Ele reduz a reabsorção tubular proximal de fosfato, aumenta a reabsorção tubular distal de cálcio e também a atividade da enzima 25-hidroxivitamina D 1α -hidroxilase nas células tubulares proximais. Ele também diminui a reabsorção proximal de bicarbonato, levando à acidose hiperclorêmica leve em estados de excesso de PTH.

Medição de paratormônio circulante. O desenvolvimento de ensaios para PTH simplificou muito a investigação de pacientes com concentrações plasmáticas de cálcio anormais, mas esses ensaios têm limitações. A glândula paratireoide secreta tanto o peptídeo intacto de 84 aminoácidos quanto os fragmentos inativos de PTH. O metabolismo hepático e renal de PTH intacto resulta no aparecimento de peptídeos da região média e carboxiterminal na circulação. *In vivo*, o principal peptídeo biologicamente ativo é o hormônio paratireoide intacto, que está presente em baixa concentração (1 a 5 pmol/L) e tem meia-vida curta (2 a 4 minutos). No entanto, a molécula média e os fragmentos carboxiterminais têm meias-vidas significativamente mais longas e se acumulam em concentrações 5 a 20 vezes mais altas que aquela no peptídeo intacto. Esses fragmentos inativos são eliminados pelos rins e suas concentrações aumentam substancialmente na presença de insuficiência renal. Embora esses fragmentos não sejam biologicamente ativos, eles podem ser imunorreativos, caso ocorra reação cruzada destes com determinados anticorpos usados no imunoensaio. Os ensaios que detectam fragmentos inativos, portanto, relatam concentrações de PTH mais altas do que aqueles que detectam a molécula intacta.

Nos últimos anos, têm sido amplamente usados imunoensaios de dois locais e de PTH “intacto”, que medem de forma intencional apenas o peptídeo intacto biologicamente ativo. Mas há evidência de que esses ensaios de primeira geração para detecção de PTH intacto também detectam peptídeos não (1-84)-PTH, em particular PTH 7-84, que podem ter diferentes ações biológicas do peptídeo inteiro. Ensaios baseados em anticorpos direcionados aos quatro primeiros aminoácidos de PTH (ensaios de PTH intacto de segunda geração) revelam que peptídeos não (1-84)-PTH são responsáveis por cerca de 15% do PTH imunorreativo circulante (detectado por ensaios de primeira geração) em pacientes saudáveis, e por pelo menos 30% em pacientes com hiperparatiroidismo primário ou secundário. Também há evidência de que alguns peptídeos não intactos podem estar biologicamente ativos, possivelmente antagonizando as ações do hormônio intacto. Continua a ser incerto se os ensaios baseados em anticorpos direcionados ao N-terminal extremo do PTH oferecem importante vantagem clínica no tratamento de hiperparatiroidismo primário ou doença óssea renal sobre os imunoensaios de PTH intacto de primeira geração amplamente disponibilizados.

Tanto os ensaios de molécula média como o PTH intacto mostram um aumento nos valores de referência com o envelhecimento, embora esse seja mais acentuado no caso de ensaios de molécula média porque é maior o acúmulo do fragmento secundário a declínio da função renal relacionado ao envelhecimento. Em razão do efeito da função renal nas medições com o uso de ensaios de molécula média e PTH carboxiterminal, sua interpretação sempre deve levar em consideração a TFG estimada do paciente. Por causa da heterogeneidade dos imunoensaios de PTH atualmente em uso, é importante que os laboratórios empreguem dados específicos do ensaio para as variações de referência, bem como para variações dos valores esperados para hiperparatiroidismo, hipercalcemia da malignidade, hipoparatiroidismo e doença renal. Deixar de fazer isso pode resultar em tratamento inadequado dos pacientes com doença renal.

A ação de PTH nos rins causa o aparecimento de AMPc na urina. O AMPc “nefrogênico” foi usado no passado como uma medida substituta de PTH. Seu uso atual é limitado à avaliação da resistência ao PTH (Apêndice 6.3, a seguir).

Classificação do hiperparatiroidismo. Aumentos das concentrações plasmáticas de PTH são observados em várias circunstâncias. É clinicamente útil distinguir as condições em que a secreção aumentada de PTH é uma resposta fisiológica

normal à hipocalcemia (secundária ao hiperparatireoidismo) daquelas em que a hipersecreção de PTH é a principal anormalidade (hiperparatireoidismo primário). Se o hiperparatireoidismo secundário persistir por longos períodos, as paratireoides podem-se tornar hiperplásicas. Uma elevação gradual do cálcio plasmático acompanha essa alteração, podendo-se desenvolver hipercalcemia manifesta. Isto é conhecido como hiperparatireoidismo terciário, e eleva-se sobretudo em pacientes em diálise a longo prazo, mas também é descrito em pacientes com síndromes de má absorção. Essa classificação é insatisfatória em alguns aspectos. Por exemplo, o receptor de transplante renal com hipercalcemia decorrente de hiperparatireoidismo que se desenvolveu enquanto em diálise é difícil de classificar.

Uma classificação alternativa, que tem o atrativo de ser relacionada de maneira mais estreita com os tratamentos, consiste em fazer a descrição do hiperparatireoidismo em relação à concentração plasmática de cálcio prevalente. Assim, o hiperparatireoidismo pode ser descrito como hipocalcêmico, normocalcêmico ou hipercalcêmico.

Vitamina D

Síntese e metabolismo. As vitaminas são definidas como compostos orgânicos essenciais que o corpo não pode sintetizar, portanto são um componente vital da dieta. O termo “vitamina D” é impróprio já que a maioria da vitamina D é sintetizada na pele pela ação da luz ultravioleta 7-desidrocolesterol (Fig. 6.3). Este produz calciferol (vitamina D₃). A vitamina D está presente em uma variedade de gêneros alimentícios. Pode ser adicionada ao alimento na forma de ergocalciferol (vitamina D₂ – um aditivo da margarina e alguns cereais para café da manhã e, nos EUA, do leite) ou pode ocorrer naturalmente em produtos animais na forma de colecalciferol. Os óleos de peixe são a fonte dietética mais rica de colecalciferol.

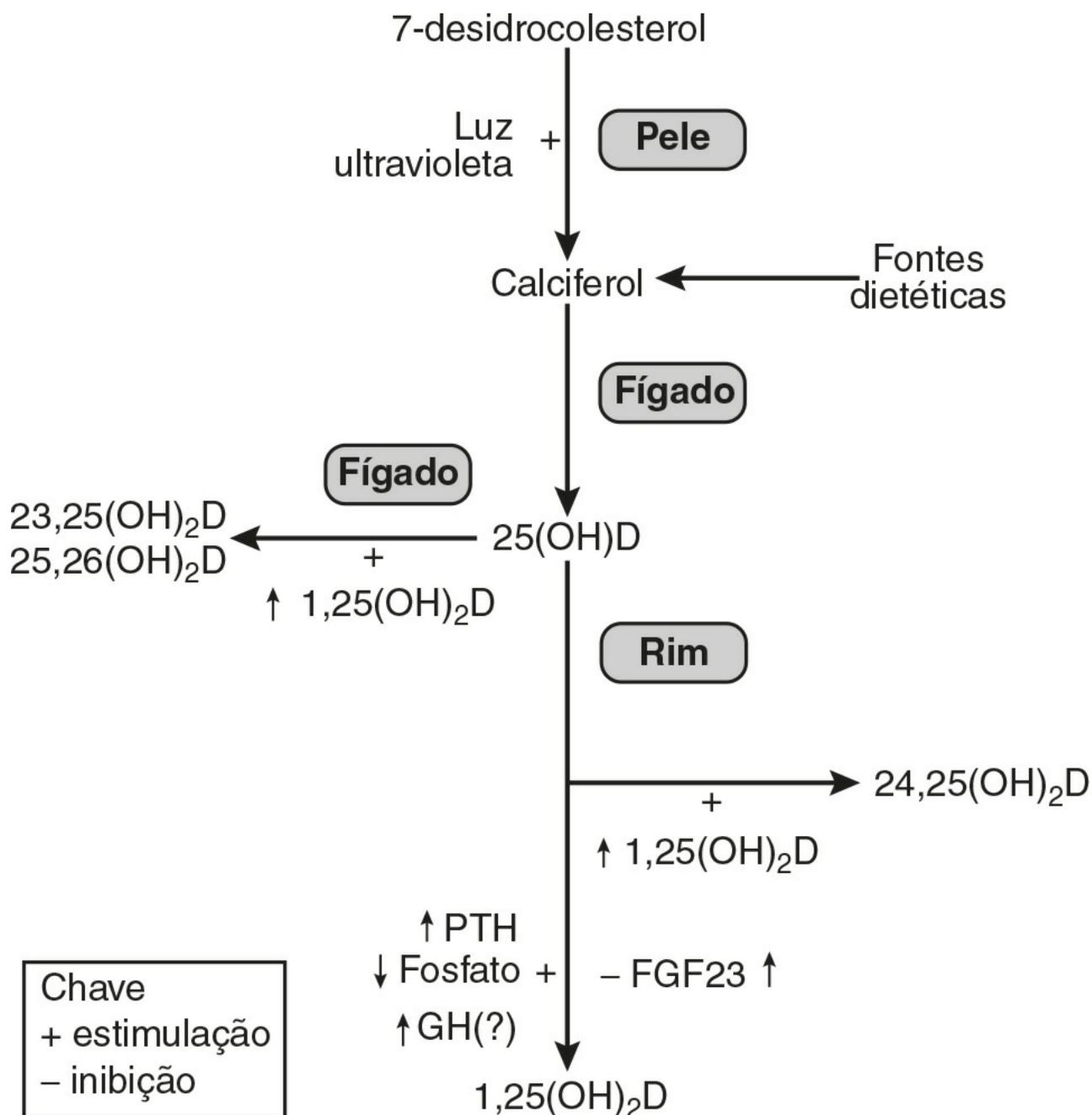


FIGURA 6.3 ■ Um resumo do metabolismo da vitamina D. Fatores que estimulam (+) ou inibem (-) as conversões metabólicas são indicadas. Todos os metabólitos di-hidroxilados de origem renal ou hepática são metabolizados antes da excreção. Finalmente, a maior parte da vitamina D é excretada através da bile nas fezes, na forma de metabólitos inertes. FGF23, fator 23 de crescimento de fibroblastos; GH, hormônio do crescimento.

Em quase todos os aspectos, essas duas formas de vitamina D têm metabolismo e ação similares. Os calciferóis são lipossolúveis e grandes quantidades podem ser armazenadas no tecido adiposo. Praticamente não têm atividade biológica a não ser que tenham sido hidroxilados. A hidroxilação pela enzima vitamina D 25-hidroxilase (CYP2R1), ocorre no fígado produzindo 25-hidroxivitamina D (25(OH)D, calcidiol), que é o principal metabólito circulante e o pró-hormônio em 1,25(OH)₂D (calcitriol). A dependência da síntese dérmica para provisão de vitamina D é bem ilustrada pela acentuada variação nas concentrações plasmáticas de 25(OH) D ao longo do ano em áreas não tropicais do mundo, onde os valores são significativamente mais altos no verão e no outono do que no inverno e na primavera. Os metabólitos da vitamina D circulam no plasma ligados a uma α -globulina, a proteína ligante da vitamina D e, em menor extensão, à albumina (Tabela 6.2).

TABELA 6.2 Concentrações circulantes de metabólitos de vitamina D

Metabólito	Concentração	% ligada a DBP ^c	% ligada a albumina	% livre
Calciferol	2,5 – 5 nmol/L			
25-hidroxivitamina D	50 – 125 nmol/L ^a	88	12	0,03%
1,25-hidroxivitamina D	50 – 150 pmol/L ^b	85	15	0,5%
24,25-hidroxivitamina D	1,3 – 3,8 nmol/L			

^aMais alta no verão/outono do que no inverno/primavera; ^bmais alta na gravidez e durante a puberdade.

^cProteína ligante de vitamina D. Interconversões: 10 nmol = 4 μ g = 160 unidades internacionais.

A maior parte da 25(OH)D circulante é metabolizada no fígado via intermediários, como 23,25(OH)₂D e 25,26(OH)₂D, para metabólitos inativos que são excretados na bile. Uma pequena proporção de 25(OH)D circulante submete-se à hidroxilação adicional nas células dos túbulos renais proximais para produzir 1,25(OH)₂D ou 24,25(OH)₂D (secalciferol). O principal metabólito ativo de vitamina D é 1,25(OH)₂D. Embora as concentrações circulantes de 24,25(OH)₂D sejam normalmente dez vezes maiores do que as de 1,25(OH)₂D, elas não têm um papel fisiológico definido.

Ao contrário da 25-hidroxilação hepática, a 1 α -hidroxilação renal é estritamente regulada, sendo aumentada pelas baixas concentrações circulantes de fosfato e 1,25(OH)₂D, e pelas altas concentrações de PTH, e suprimida pelas altas concentrações do fator 23 de crescimento de fibroblasto (FGF23), um hormônio derivado do osso. Quando a concentração plasmática de fosfato é alta e a de PTH baixa, a atividade de 1 α -hidroxilase (enzima CYP27B1) diminui e a da 24-hidroxilase (enzima CYP24B) aumenta. Outros fatores também podem influenciar a hidroxilação renal da vitamina D. *In vitro*, cálcio baixo pode estimular 1 α -hidroxilação independentemente de PTH, embora se desconheça se isto é significativo *in vivo*. Os efeitos diretos ou indiretos de hormônio do crescimento, prolactina, estrógenos e calcitonina também foram descritos.

A 1,25-di-hidroxivitamina D é inativada pela formação de metabólitos mais polares, que são excretados primariamente na bile. Mais de 96% de todas as vitaminas D são finalmente eliminadas por meio da bile nas fezes. Como essa excreção se encontra principalmente na forma de metabólitos inativos, é duvidoso se há reciclagem êntero-hepática de alguma importância fisiológica.

Embora os rins sejam indubitavelmente a principal fonte de produção de 1,25(OH)₂D, há evidência em pacientes anéfricos em hemodiálise de que pequenas quantidades podem ser sintetizadas por via extrarrenal. Na gravidez, a 1,25(OH)₂D é sintetizada na placenta, e em uma variedade de doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, beriliose), os macrófagos de granulomas também podem 1 α -hidroxilar a vitamina D. Nessas circunstâncias, a síntese é dependente do substrato, o que significa que quanto mais 25(OH)D estiver disponível, mais 1,25(OH)₂D é sintetizada.

Ações. Os metabólitos da vitamina D agem via um receptor citosólico que é translocado para o núcleo, onde ele regula a expressão genética. O receptor da vitamina D é similar em estrutura aos receptores de hormônios esteroides e tireóideos, tendo um domínio aminoterminal, um domínio de ligação de DNA central com “dedos de zinco” e um domínio de ligação de hormônio carboxiterminal. A 1,25-di-hidroxivitamina D tem afinidade pelo receptor de vitamina D que é aproximadamente 1.000 vezes maior que o da 25(OH)D, que, por sua vez, é de uma ordem de magnitude mais potente que a 24,25(OH)₂D. Entretanto, a concentração circulante de 25(OH)D é substancialmente maior que a de 1,25(OH)₂D, assim é possível que esse metabólito tenha algum efeito biologicamente significativo.

O principal local de ação de 1,25(OH)₂D é o intestino, onde ela estimula a produção dos canais de cálcio TRPV6 e TRPV5, e a proteína ligante de cálcio CaBP-9k. No osso, ela é um potente fator osteolítico *in vitro*, agindo por meio da produção do ligante de osteoblasto RANK para produzir a fusão dos osteoclastos precursores para formar osteoclastos

maduros. A importância fisiológica de seu efeito de reabsorção óssea é incerta. A 1,25-di-hidroxitamina D também tem efeitos diretos sobre o fígado e o rim. No fígado, ela aumenta a produção de metabólitos derivados de 25(OH)D inativa que são excretados na bile, e no rim ela estimula a 24,25-hidroxilase – esses dois mecanismos protegem contra concentrações cronicamente altas de 1,25(OH)₂D.

Várias células e tecidos além daqueles envolvidos no metabolismo de cálcio e fósforo, incluindo macrófagos, linfócitos T ativados, placenta e queratinócitos, expressam receptores de vitamina D e/ou a enzima 1 α -hidroxilase, sugerindo que suas funções podem ser reguladas por componentes do sistema da vitamina D. Muitas células malignas também expressam o receptor da vitamina D. Há evidência de que a 1,25(OH)₂D diminui o crescimento de várias linhagens de células cancerosas, e alentece ou impede o crescimento e/ou o desenvolvimento de cânceres e doenças autoimunes em roedores. A ablação genética de sinalização da vitamina D, pela deleção de genes codificadores do receptor de vitamina D ou de 1 α -hidroxilase, leva à hipertensão dependente de renina e maior propensão ao desenvolvimento tumoral. As consequências da completa ausência da sinalização de vitamina D em roedores, porém, serão provavelmente muito diferentes das reduções menores da 25(OH)D em humanos. No momento, não existe uma forte evidência por meio de estudo clínico de que os suplementos de vitamina D ou de análogos bioativos de vitamina D influenciem favoravelmente resultados importantes, como câncer, hipertensão ou doenças autoimunes. Consequentemente, os suplementos de vitamina D não são indicados no tratamento de doenças não esqueléticas.

Análogos sintéticos de vitamina D. Uma variedade de análogos de 1,25(OH)₂D foi sintetizada. A 1 α -hidroxivitamina D₃ (alfacalcidol) é rapidamente metabolizada pelo fígado em 1,25(OH)₂D e, apesar de ter quase metade da potência de 1,25(OH)₂D com base no peso, é igualmente útil em condições nas quais a etapa de 1 α -hidroxilação está prejudicada. Uma preparação similar, 1 α -hidroxivitamina D₂ (doxercalciferol) também é comercializada. Outros análogos, como o 26,27-hexafluorocalcitríol, são agentes calcêmicos mais potentes.

Uma série de análogos com propriedades calcêmicas atenuadas também foi desenvolvida. Os exemplos incluem calcipotriol (usados no tratamento de psoríase), paricalcitol (usado em alguns países no tratamento de hiperparatireoidismo na insuficiência renal crônica) e eldecalcitol (que foi investigado na osteoporose). Os efeitos divergentes desses análogos na diferenciação celular, na secreção de PTH e na homeostase do cálcio provavelmente refletem diferenças farmacocinéticas em vez de vias distintas sensíveis à 1,25(OH)₂D, uma vez que não há evidência de que eles agem por meio de diferentes receptores.

Medição dos metabólitos de vitamina D. Medições de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D podem ser valiosas na prática clínica, ainda que as indicações para medição de 1,25(OH)₂D sejam relativamente poucas (p. ex., causas obscuras de hipercalcemia). A 25-hidroxitamina D é a melhor medida do estado de vitamina D. Embora sua síntese seja dependente de 25-hidroxilação no fígado, nem a doença hepática avançada parece ser um fator limitante de sua produção. As concentrações livres são normais na maioria dos pacientes com cirrose, embora as concentrações totais possam ser baixas por causa da hipoproteinemia associada. A 1,25-di-hidroxitamina D está presente somente nas concentrações em milionésimos daquelas do seu precursor (Tabela 6.2). Sua produção está estritamente regulada e, portanto, não atrelada às concentrações de seu precursor, exceto nos pacientes com deficiência grave de vitamina D ou na doença granulomatosa. A doença renal tem maior impacto sobre suas concentrações circulantes, assim como os estados de super ou subatividade paratireoide.

Uma variedade de ensaios (*kits*) foi usada no passado, e muitos deles foram retirados do mercado devido às características de desempenho insatisfatório. A calibração cruzada dos ensaios disponíveis nem sempre está dentro dos limites aceitáveis. O método de referência usa cromatografia líquida com subsequente espectrometria de massa (MS/MS), mas como a administração desse ensaio é cara, muitos laboratórios usam imunoenaios baseados em plataformas automatizadas. A aceitabilidade dessa solução depende das características de desempenho e calibração de uma determinada plataforma de ensaio. Alguns dos ensaios comercialmente disponíveis têm capacidade limitada para medir a 25(OH)D₂, o que pode ser importante quando a suplementação foi provida na forma de vitamina D₂. É evidente que pode ocorrer significativa variação na medição dos metabólitos de vitamina D, resultante de diferenças entre os ensaios disponíveis e a implementação dentro de cada um dos laboratórios.

Calcitonina

Calcitonina é um peptídeo de 32 aminoácidos produzido em humanos nas células parafoliculares (células C) da glândula tireoide. Ela contém uma ponte dissulfeto e um grupo prolina-amido no C-terminal. Tanto esses dois como toda a sequência de aminoácidos são necessários para a atividade biológica. Ela é metabolizada nos rins e tem uma meia-vida plasmática de aproximadamente 5 minutos.

A secreção de calcitonina é estimulada pelo aumento da concentração plasmática de cálcio e é também liberada em resposta a uma série de hormônios intestinais (p. ex., gastrina, glucagon, secretina, colecistocinina-pancreozimina). Ela reduz

a concentração plasmática de cálcio por meio de um efeito direto nos osteoclastos, que têm um receptor de calcitonina na superfície celular ligado à adenilato ciclase. Causa a contração dos osteoclastos e redução aguda na reabsorção osteoclástica do osso. Também age sobre os rins, onde reduz a reabsorção tubular renal de cálcio e fosfato.

Apesar dessas ações claramente documentadas, seu significado fisiológico é incerto porque suas ações parecem ser transitórias. Além disso, a deficiência crônica de calcitonina (como nos pacientes pós-tireoidectomia) ou excesso (como no carcinoma medular da tireoide) não resulta em alterações significativas no osso ou metabolismo mineral.

Existem muitas formas diferentes de calcitonina na circulação, muitas das quais não são biologicamente ativas. Assim, diferentes imunoenaios podem detectar diferentes espécies moleculares. A medição da calcitonina não é uma parte significativa da avaliação clínica do metabolismo de cálcio, mas é um importante marcador tumoral para o carcinoma da tireoide.

Procalcitonina. Procalcitonina, o peptídeo de 116 aminoácidos precursor da calcitonina, é produzida não apenas nas células C da tireoide, mas também pelas células neuroendócrinas do pulmão e intestino. A quantidade de procalcitonina produzida pelas células do pulmão e intestino aumenta em resposta aos estímulos pró-inflamatórios, especialmente de origem bacteriana. A medição de procalcitonina pode ser usada como um marcador da sepse grave e geralmente correlaciona-se bem com o grau de sepse.

Outros hormônios

Uma série de hormônios influencia o metabolismo de cálcio e osso *in vitro*, na fisiologia normal ou em circunstâncias patológicas específicas. A deficiência de estrógeno que se desenvolve no período da menopausa resulta em aumentos de produção da citocina que levam a maior reabsorção óssea. Os efeitos diretos do estrógeno nos osteoclastos e na produção osteoblástica de RANKL e osteoprotegerina também são importantes. A absorção de cálcio no intestino e a reabsorção no rim estão ambas reduzidas, e as concentrações plasmáticas de cálcio aumentam. Essas alterações levam à redução da massa óssea, mas são reversíveis com a terapia de reposição de estrógeno. Da mesma forma, a deficiência de testosterona em homens predispõe à osteoporose, em parte pela perda de seus efeitos anabólicos diretos sobre o músculo e nos osteoblastos, e em parte pela reduzida conversão em estrógeno. Os glicocorticoides podem causar acentuada osteoporose. Esses hormônios agem em muitos lugares e reduzem a atividade osteoblástica, induzem a apoptose dos osteoblastos e osteócitos, reduzem a absorção intestinal de cálcio, elevam a perda de cálcio urinário e provavelmente aumentam a reabsorção óssea. Em crianças, o excesso de glicocorticoide causa acentuado atraso no crescimento. A deficiência de glicocorticoide pode estar associada à hipercalcemia.

O hormônio do crescimento acelera o crescimento linear em crianças e aumenta a concentração plasmática de fosfato pela elevação da reabsorção tubular renal de fosfato. Esses efeitos provavelmente são mediados por alterações induzidas pelo hormônio do crescimento na produção de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1, somatomedina C). Há controvérsia quanto ao efeito do eixo hormônio do crescimento-somatomedina na densidade óssea.

Indivíduos com massa adiposa corporal total elevada demonstraram ter densidades ósseas mais altas. Isto parece ser mediado por uma série de mecanismos hormonais. A insulina é anabólica para o osso *in vitro*, e a obesidade geralmente está associada à hiperinsulinemia. Pelo menos dois outros peptídeos anabólicos, amilina e preptina, são cossecretados com a insulina e podem contribuir para a sua relação. A leptina demonstrou *in vitro* que estimula diretamente o crescimento do osteoblasto, além de inibir o desenvolvimento do osteoclasto, assim também é provável que seja um fator importante. Em contraste, quando a leptina é administrada no terceiro ventrículo dos cérebros de animais experimentais, há profunda redução do apetite e da massa adiposa, com resultante perda de massa óssea. Há alguma evidência de que a administração central de leptina ativa o sistema nervoso simpático e que isso também contribua para a perda óssea.

Os hormônios tireoidianos são potentes estimuladores da reabsorção óssea, e a tireotoxicose pode estar associada à redução da densidade óssea e à hipercalcemia. Prostaglandinas da série E também estimulam a reabsorção óssea *in vitro*. O peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) é um peptídeo de 141 aminoácidos, que é responsável por uma grande proporção de casos de hipercalcemia humoral de malignidade. Oito dos 13 aminoácidos aminoterminais são idênticos àqueles encontrados no próprio PTH, e parecem agir sobre o receptor PTH. Há evidência de sua produção tanto nas paratireoides fetais como na mama em lactação, levantando a possibilidade de que tenha um papel fisiológico nesses contextos. Um fragmento de PTHrP carboxiterminal pode agir como um inibidor da reabsorção osteoclástica do osso. A medição direta de PTHrP por imunoenensaio é possível, mas raramente é necessária na prática clínica, uma vez que a doença maligna subjacente à hipercalcemia humoral geralmente é evidente no momento em que se reconhece o cálcio plasmático elevado.

Avaliação bioquímica do metabolismo de cálcio

Além dos ensaios de hormônios calcitrópicos discutidos anteriormente, a estimativa das concentrações de cálcio na circulação e os fluxos de cálcio no intestino e rim são valiosos para avaliar os pacientes com distúrbios do metabolismo de cálcio.

Cálcio plasmático

Como indicado anteriormente, o cálcio plasmático total compreende frações complexadas, ionizadas e ligadas à proteína. Assim, as alterações das concentrações plasmáticas de proteína ou do estado ácido-base afetarão a relação entre o cálcio ionizado e o total. O cálcio sérico total continua a ser o índice medido com mais frequência. Deve sempre ser acompanhado da medição da concentração sérica de albumina a partir da qual pode-se calcular o “cálcio sérico correto”:

$$\begin{aligned} \text{concentração sérica correta (mmol/L)} = \\ \text{concentração de cálcio medida} + \\ 0,02 (40 - \text{concentração de albumina (g/L)}) \end{aligned}$$

Os laboratórios devem fazer sua própria correção das fórmulas baseadas em seus próprios ensaios particulares de cálcio e albumina, uma vez que pode variar a concentração média normal de albumina (que se supõe aqui que seja de 40 g/L) e a quantidade de cálcio ligada a cada grama de albumina (que se supõe aqui que seja de 0,02 mmol/g). O cálcio correto é apenas uma aproximação, e quando há significativas disproteinemias ou distúrbios ácido-base, o cálcio ionizado deve ser medido diretamente. Essa medição também é útil em pacientes para os quais foram administradas grandes quantidades de produtos sanguíneos citratados, uma vez que esses indivíduos têm maior proporção de cálcio plasmático complexado em citrato. O cálcio ionizado é medido usando um eletrodo íon-seletivo. Deve-se obter espécimes por via anaeróbica para minimizar as alterações no pH desses espécimes. O pH também é medido geralmente e os resultados ajustados para o pH de 7,4.

Ocorrem variações diurnas tanto nas concentrações plasmáticas de cálcio total como na forma ionizada (Fig. 6.4). Significativas alterações no cálcio plasmático ocorrem após a ingestão de uma refeição rica em cálcio ou de seus suplementos. A postura e a aplicação de torniquetes podem influenciar as concentrações de proteína plasmática, podendo também influenciar as estimativas de cálcio total. O cálcio plasmático total eleva-se significativamente (em aproximadamente 0,1 mmol/L) na menopausa.

Absorção intestinal de cálcio

Esta não é rotineiramente medida na prática clínica, mas o conhecimento desta algumas vezes é valioso, por exemplo, em alguns pacientes com cálculos renais e hipercalcúria. No passado, era medida por meio do equilíbrio metabólico, o que exigia um período de 7 a 10 dias em regime de internação, durante o qual os sujeitos recebiam dieta com ingestão constante de cálcio, e a sua absorção era estimada pelas medições precisas da eliminação fecal e urinária de cálcio.

A absorção de cálcio pode ser medida com uma variedade de técnicas estáveis ou radioisotópicas nas quais uma carga de cálcio oral com um traçador é administrada em estado de jejum e a eficiência da absorção é estimada pela taxa de aparecimento do isótopo no sangue. O tamanho da carga de cálcio oral que acompanha o isótopo é importante. Baixas doses refletem melhor o transporte duodenal ativo, enquanto altas doses refletem melhor absorção a intestinal líquida. O incremento no cálcio urinário após a administração de uma carga de cálcio conhecida também é usado como um índice da absorção de cálcio (Apêndice 6.1, adiante). A utilidade clínica desses testes é limitada e raramente eles são usados atualmente.

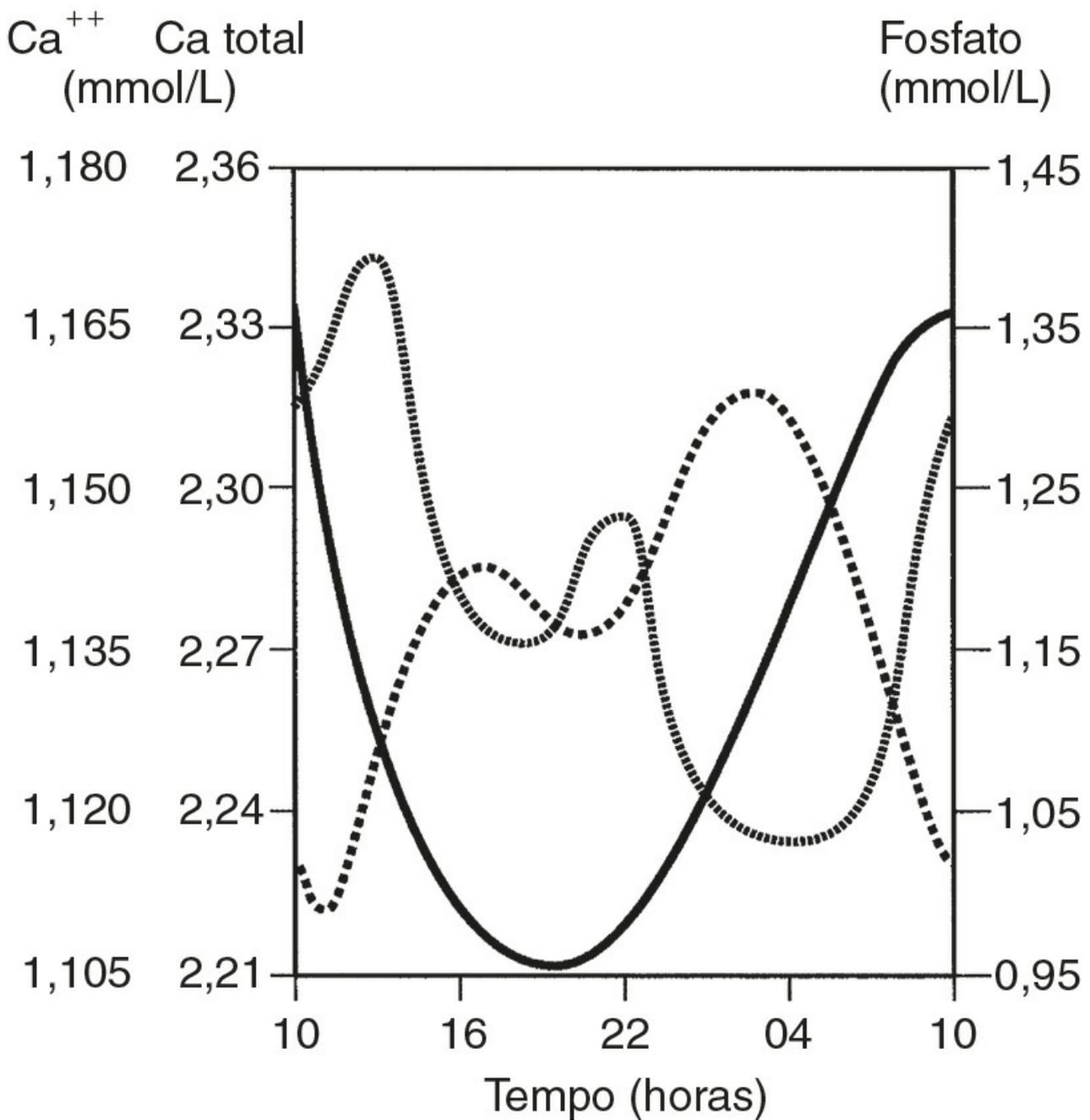


FIGURA 6.4 ■ Variação diurna do cálcio total plasmático (linha pontilhada), cálcio ionizado (linha sólida) e fosfato (linha tracejada) em sujeitos saudáveis. (De Markowitz M et al 1981 Science 213:672-674, com permissão da American Association for the Advancement de Science).

Cálcio urinário

O cálcio pode ser medido na urina de 24 horas ou naquela coletada após uma noite de jejum. No último caso, o sujeito esvazia a bexiga ao levantar, toma um copo de água e depois coleta a amostra de urina em qualquer período entre 30 minutos e 2 horas depois. Em ambos os casos, o ácido (geralmente 6M de ácido clorídrico) é adicionado antes da coleta ou subseqüentemente, para prevenir a cristalização dos sais de cálcio. A creatinina geralmente é medida nas amostras de urina de 24 horas e em jejum – no primeiro caso para permitir a avaliação da integralidade da coleta e, no último, como um denominador em relação ao qual pode ser expressa a concentração de cálcio (e de outros constituintes urinários).

A variação de referência para o cálcio na urina de 24 horas é de 1 a 7,5 mmol/24h em homens e de 1 a 6,25 mmol/24h em mulheres. No estado estável, isso reflete a absoluta ingestão dietética de cálcio e a proporção líquida absorvida do intestino. A excreção de cálcio urinário geralmente está aumentada na hipercalcemia de qualquer causa, e sua medição pouco contribui para o diagnóstico diferencial de hipercalcemia, exceto no diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

O cálcio urinário em jejum pode ser expresso como uma razão molar simples para creatinina (valores de referência de 0,10 a 0,30 em adultos). Este é considerado um índice de reabsorção óssea, porém marcadores mais novos de reabsorção óssea são preferidos na prática clínica (Cap. 31). Se a razão cálcio:creatinina for multiplicada pela concentração plasmática de creatinina, o produto resultante será a excreção de cálcio por litro de filtrado glomerular (Ca_E). Isto é útil para avaliar a

contribuição do manejo de cálcio tubular renal anormal aos distúrbios da homeostase do cálcio plasmático (Apêndice 6.2, a seguir).

Índices de turnover ósseo

Os distúrbios de cálcio plasmático geralmente são acompanhados por anormalidades de *turnover* ósseo, assim a avaliação do *turnover* ósseo pode ser útil. Essas medidas são discutidas em mais detalhes no [Capítulo 31](#).

Hipercalemia

A hipercalemia se desenvolve quando a taxa de entrada de cálcio no LEC proveniente do osso e do intestino excede a capacidade de sua excreção pelo rim. A diminuição da capacidade de excreção pode ser resultante da maior reabsorção tubular renal (um importante componente, por exemplo, na hiperparatireoidismo primário e hipercalemia hipocalciúrica familiar) ou da redução da taxa de filtração glomerular (na sarcoidose, p. ex., a hipercalemia é encontrada com mais frequência em sujeitos com função renal comprometida). Contudo, a própria hipercalemia pode afetar esses processos, iniciando assim, um círculo vicioso com piora da hipercalemia. Por suas ações no rim, a hipercalemia leva a poliúria, depleção de volume e, conseqüentemente, à redução da taxa de filtração glomerular e maior reabsorção tubular proximal de sódio, que carrega o cálcio consigo. Essa situação, denominada “hipercalemia do desequilíbrio”, é uma emergência médica. É importante reconhecer isto e diferenciá-la da “hipercalemia do equilíbrio” (p. ex., decorrente do leve hiperparatireoidismo primário ou da hipercalemia familiar benigna), na qual o cálcio plasmático permanece estável.

Se a hipercalemia causará sintomas ou não é algo que dependerá do grau de elevação do cálcio plasmático e de sua taxa de elevação. Quando o cálcio plasmático está abaixo de 3,0 mmol/L, uma grande proporção de pacientes é assintomática. As características clínicas de grave hipercalemia estão resumidas no [Quadro 6.1](#).

QUADRO 6.1

Características clínicas e associações da hipercalemia

(Típicamente só estão presentes se a hipercalemia for >3 mmol/L)

Neuropsiquiátricas

- Letargia, depressão
- Confusão, coma
- Hipotonia, hiporreflexia, fraqueza muscular

Gastrintestinais

- Anorexia, náusea, vômito
- Dor abdominal
- Constipação
- Pancreatite

Cardiovasculares

- Alterações eletrocardiográficas (intervalo QT reduzido, intervalo PR prolongado)
- Arritmias

Renais

- Poliúria, polidipsia, depleção de volume
- Taxa de filtração glomerular reduzida
- Cálculos, nefrocalcinose

Causas de hipercalemia

O [Quadro 6.2](#) lista as formas de hipercalemia encontradas com mais frequência.

QUADRO 6.2

Diagnóstico diferencial das formas de hipercalemia encontradas com mais frequência

Mais comuns

Hiperparatireoidismo primário

- Esporádico
- Familiar ([Tabela 6.3](#))

Doença maligna

- Hipercalemia humoral da malignidade (PTHrP)
- Metástases esqueléticas disseminadas (mais comumente câncer de mama)
- Malignidade hematológica (mieloma múltiplo, leucemia/linfoma de células T do adulto)^a

Menos comuns

- Doença granulomatosa^a (p. ex., sarcoidose, tuberculose, histoplasmose, lepra)
- Toxicidade por vitamina D ou seus derivados
- Hiperparatireoidismo persistente após transplante renal
- Tirotoxicose grave

Causas mais raras de hipercalcemia estão resumidas na [Tabela 6.4](#)

^aHipercalcemia tipicamente responde a esteroides.

Hiperparatireoidismo primário. O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia com apresentação extra-hospitalar. Antes do advento dos grandes analisadores automáticos, era considerada uma doença rara, mas, atualmente, esse é um achado incidental comum. Sua prevalência é de aproximadamente 1 por 1.000 e, com frequência, é diagnosticado na sexta década de vida, quando é duas ou três vezes mais comum em mulheres do que em homens. Até certo ponto, isto pode ser explicado pela elevação, na pós-menopausa, da concentração plasmática de cálcio. A curva normal de distribuição se desvia para a direita e, portanto, uma proporção mais alta de mulheres em pós-menopausa deve, necessariamente, ter concentrações plasmáticas de cálcio acima do limite superior do normal para indivíduos jovens. Em pacientes jovens, as incidências nos sexos são equivalentes.

Em 90% de pacientes, o hiperparatireoidismo primário é atribuível a um único adenoma paratireoide, e a maioria dos casos é atribuível à hiperplasia das quatro glândulas, algumas vezes como parte da síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) tipo 1 ([Cap. 41](#)). Essa síndrome responde pela maioria dos pacientes com hiperparatireoidismo familiar. O carcinoma paratireoide, que geralmente se apresenta com hipercalcemia grave e concentrações muito altas de PTH, é responsável por menos de 1% de todos os casos.

O hiperparatireoidismo primário adenomatoso parece ter origem clonal. Dois mecanismos genéticos foram elucidados ([Tabela 6.3](#)). O gene do PTH localiza-se no lado oposto do centrômero do cromossomo 11 do gene (*PRADI*) que codifica ciclina D1, um proto-oncogene que regula o crescimento celular. Em cerca de 20% dos tumores paratireoideais esporádicos, demonstrou-se que, embora um cromossomo esteja intacto, a outra cópia submeteu-se à inversão centromérica, um rearranjo que coloca os elementos reguladores de PTH sob a influência de ciclina D1, permitindo o crescimento o desregulado da glândula paratireoide.

TABELA 6.3 Genética molecular do hiperparatireoidismo primário

Distúrbio	Número de herança OMIM	Gene	Linhagem germinativa/somática	Produto proteico	Patogênese
Adenoma paratireoide	Esporádico	CCND1	Somática	ciclina D1	Ativação oncogênica
Hiperparatireoidismo familiar isolado	AD 145000	MEN1	Germinativa	menin	Inativação do supressor tumoral
Neoplasia endócrina múltiplo 1	AD 131100	MEN1	Germinativa	menin	Inativação do supressor tumoral
Neoplasia endócrina múltiplo2a	AD 171400	RET	Germinativa	ret	Ativação oncogênica
Síndrome do tumor hiperparatireoide da mandíbula	AD 145000	CDC73	Germinativa	parafibromina	Inativação do supressor tumoral
Carcinoma paratireoide	Esporádico 608266	CDC73	Somática	parafibromina	Inativação do supressor tumoral
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipo 1	AD 145980	CASR	Germinativa	CaSR	Redução do ponto de ajuste para secreção de PTH
tipo 2	AD 145981	GNA11	Germinativa	Gα11	
tipo 3	AD 600740	AP2S1	Germinativa	AP17	
Hiperparatireoidismo neonatal grave	AR 239200	CASR (bialélico)	Germinativa	CaSR	Proliferação de células paratireoideas

AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo; CaSR, receptor do sensor de cálcio.

As mutações da linhagem germinativa são subjacentes a várias síndromes herdadas que incluem hiperparatireoidismo primário. O gene mutado na neoplasia endócrina múltipla 1 (*MEN1*) também está localizado no cromossomo 11, e codifica uma proteína, menin, que age como um supressor tumoral. Em raros casos, é relatada em membros da família com mutações de linhagem germinativa *MEN1* em que o hiperparatireoidismo primário é a única característica clínica. O hiperparatireoidismo primário menos frequentemente (~20%) é uma característica das síndromes *MEN 2*, que resulta das mutações ativadoras do gene codificador do receptor de tirosina quinase RET. As mutações de linhagem germinativa no gene supressor tumoral *CDC73*, que codifica a proteína parafibromina, causam o distúrbio herdado de hiperparatireoidismo-síndrome do tumor mandibular. As mutações somáticas nesse gene também estão presentes em alta proporção dos carcinomas paratireoideais esporádicos.

O hiperparatireoidismo primário pode-se apresentar com os sintomas de hipercalcemia delineados no [Quadro 6.1](#), mas frequentemente os pacientes são livres de sintomas. A prevalência da osteoporose provavelmente é maior nos pacientes com hiperparatireoidismo primário, especialmente em locais esqueléticos enriquecidos por osso cortical. As manifestações esqueléticas clássicas de hiperparatireoidismo primário, que incluem reabsorção falangiana subperiosteal, a aparência salpicada do crânio e cistos ósseos (“tumores marrons”) em ossos longos ou na mandíbula (coletivamente denominados “osteíte fibrosa cística”) são características de doença grave de longa duração, e agora são incomuns no mundo desenvolvido. Aproximadamente 15% dos pacientes têm complicações renais na forma de nefrolitíase ou nefrocalcinose.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) (também conhecida como hipercalcemia familiar benigna) é uma condição autossômica dominante em que a hipercalcemia leve com relativa hipocalciúria está presente ao longo da vida. Os pacientes com esse distúrbio com mais frequência são heterozigotos para mutações de inativação no receptor sensor de cálcio (CaSR). O “ponto de ajuste” para a liberação de PTH é elevado e resulta em leve hipercalcemia dependente de PTH. O CaSR também é expresso nos túbulos renais, onde ele regula a reabsorção renal tubular de cálcio independentemente do PTH. A mutação de inativação do gene *CASR* promove de maneira inadequada a ávida reabsorção tubular de cálcio em face da hipercalcemia, explicando a hipocalciúria relativa. Pacientes com FHH geralmente são assintomáticos, embora sintomas não específicos de letargia e polidipsia sejam observados em alguns casos. Pode haver maior incidência de pancreatite, mas a frequência de nefrolitíase e doença ulcerosa péptica é a mesma na população geral. Na maioria dos casos, a condição segue um curso benigno e o maior risco para os pacientes é receber um diagnóstico errôneo de hiperparatireoidismo primário adenomatoso e assim submeterem-se a paratireoidectomia inapropriada. A hipercalcemia hipocalciúrica familiar é responsável por cerca de 2% de hipercalcemia assintomática.

O hiperparatireoidismo primário neonatal grave ocorre em recém-nascidos que herdaram duas mutações inativadoras *CASR* – uma de cada genitor. Apresenta-se como hipercalcemia grave de risco de vida. A paratireoidectomia total urgente é indicada.

Hipercalcemia da malignidade. A malignidade pode resultar em hipercalcemia por meio de quatro mecanismos gerais:

- secreção, na circulação, de fatores que aumentam a reabsorção óssea e/ou diminuem a perda de cálcio urinário (hipercalcemia humoral da malignidade, HHM)
- resultante de metástases osteolíticas que levam à destruição óssea local
- osteólise decorrente da infiltração na medula óssea nos distúrbios hematológicos
- mais raramente, a conversão acelerada da 25(OH)D plasmática em 1,25 (OH)₂ por algumas malignidades hematológicas, levando à hipercalcemia dependente de vitamina D.

O peptídeo relacionado ao hormônio paratireoide é o principal mediador da hipercalcemia humoral decorrente de malignidade. É sintetizado e secretado por uma série de tumores, particularmente por aqueles de origem celular epitelial (p. ex., carcinoma de célula escamosa do brônquio, carcinoma de célula renal, carcinoma de mama) e produz alterações bioquímicas similares à do hiperparatireoidismo primário, embora o grau de hipercalcemia em geral seja mais grave na HHM, enquanto as concentrações plasmáticas de 1,25(OH)₂D tendem a ser normais ou baixas em vez de aumentadas.

A hipercalcemia associada a metástases osteolíticas é vista com mais frequência no câncer de mama avançado, mas pode ocorrer com outros tumores sólidos que se disseminam para o osso. A hipercalcemia é muito comum em algumas malignidades hematológicas, particularmente no mieloma múltiplo e na doença (leucemia-linfoma agudo) associada ao vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV)-1. A destruição óssea é mediada por osteoclastos, ativados pelos fatores liberados pelo tumor. Uma série de diferentes citocinas foi relacionada, incluindo RANKL e TNF- α . Além disso, a formação óssea pode estar prejudicada nos locais de doença esquelética mielomatosa, em consequência de inibição de sinalização Wnt por meio da proteína 5 relacionada ao receptor de lipoproteína (LRP5). Em contraste com a hipercalcemia associada a metástases de tumores sólidos, em geral a hipercalcemia associada a malignidade hematológica responde rapidamente ao tratamento com glicocorticoides. Em casos raros de pacientes com hipercalcemia associada a malignidades hematológicas que elaboram 1 α -hidroxilase, a hipercalcemia também responde rapidamente ao tratamento com glicocorticoide.

Doença granulomatosa. Os macrófagos nos granulomas que ocorrem no tecido sarcoide, na tuberculose pulmonar e na berliose são capazes de 1 α -hidroxilar a 25(OH)D, independentemente da regulação homeostática normal. A produção de 1,25(OH)₂D é dependente da atividade da doença e concentrações circulantes de 25(OH)D. Assim, durante os meses de verão, os pacientes com doença ativa têm maior absorção intestinal de cálcio. Isto é geralmente evidente como hipercalcemia, mas alguns pacientes, sobretudo aqueles com algum comprometimento renal preexistente, se tornam hipercalcêmicos. A produção de 1,25-di-hidroxivitamina D pode ser rapidamente suprimida (e a hipercalcemia corrigida) por glicocorticoides, cloroquina ou cetoconazol.

Toxicidade da vitamina D. A excessiva ingestão de vitamina D ou seus análogos pode produzir hipercalcemia. Esse excesso pode ser iatrogênico ou o resultado de automedicação. Após a suspensão de vitamina D, a hipercalcemia se resolve. A taxa de reversão é muito mais rápida em pacientes intoxicados com alfacalcidol ou calcitriol do que em pacientes intoxicados por calciferol. Nos primeiros casos, o cálcio plasmático reverte-se com uma meia-vida de 1 a 5 dias, mas, nos últimos, a meia-vida é da ordem de 10 a 30 dias. Mulheres tratadas para hipoparatiroidismo com vitamina D ou seus análogos podem-se tornar hipercalcêmicas durante a lactação ou depois de interromper a terapia exógena com estrógeno.

A grande maioria dos pacientes adultos hipercalcêmicos (>98%) receberá um dos diagnósticos anteriores, mas há causas mais raras de hipercalcemia (resumidas na [Tabela 6.4](#)). A hipercalcemia na diálise e em receptores de transplante de rim é discutida no [Capítulo 31](#). A hipercalcemia em bebês e crianças é muito menos comum do que em adultos, e as diferentes variações de diagnósticos precisam ser consideradas ([Quadro 6.3](#)).

TABELA 6.4 Causas incomuns de hipercalcemia

Causa	Mecanismos prováveis	Outras características bioquímicas (plasma)	Tratamento	Comentários
Tiazídicos	↑reabsorção tubular renal	–	Interrupção	Geralmente coexistindo com hiperparatiroidismo primário
Lítio	? Maior sensibilidade ao PTH ou ↑ secreção de PTH	–	Interrupção	Geralmente coexistindo com hiperparatiroidismo primário
Estrógenos/ tamoxifeno	↑reabsorção óssea	–	Hipercalcemia transitória somente	Em mulheres com metástases esqueléticas de câncer de mama
Toxicidade de vitamina A	↑reabsorção óssea	–	Interrupção	Também descrita com derivados de ácido retinoico
Imobilização	↑reabsorção óssea	↓[PTH], ↑[fosfato]	Mobilizar ou inibidores de reabsorção óssea	Ocorre em indivíduos com alta taxa de <i>turnover</i> ósseo r (p. ex. tetraplegia, doença de Paget extensa)
Lesão renal aguda (AKI) – fase diurética	↑absorção de cálcio	↑[1,25(OH) ₂ D]	Resolve-se espontaneamente	Ocorre na fase de recuperação de AKI induzida por rabdomiólise
Disfunção de múltiplos órgãos/ síndrome da resposta inflamatória sistêmica	Desconhecido	? ↑[1,25(OH) ₂ D]	Resolve-se espontaneamente	Má resposta a bifosfonatos
Tumores de células da ilhota/feocromocitoma	? ↑reabsorção óssea	? ↑[PTHrP]	Cirurgia ou inibidores de reabsorção óssea	–
Doença de Addison	↑reabsorção tubular renal	↓ [Na ⁺], ↑[K ⁺]	Reposição de fluidos, esteroides	–
Síndrome de leite-álcali	↑ingestão de cálcio	–	Interrupção	Geralmente coexistindo com hiperparatiroidismo primário

QUADRO 6.3

Causas de hipercalcemia em bebês e crianças

Hiperparatiroidismo

- Hiperparatiroidismo neonatal grave (CASR mutações bialélicas)
- Neoplasia endócrina múltipla tipo 1
- Carcinoma paratireoide

Malignidade

- Leucemia aguda
- Tumores sólidos

Sindrômicas

- Síndrome de Williams-Beuren (microdeleção de genes contíguos no cromossomo 7q11.23)
- Síndrome de Jansen (mutação no receptor de PTH/PTHrP)

Relacionadas à vitamina D

- Iatrogênicas
- Hipercalcemia infantil (mutações CYP24B inativadoras)
- Doença granulomatosa (tuberculose, sarcoidoses)

Imobilização

Miscelânea

- Hipofosfatasia (TNSALP mutações)
- Necrose da gordura subcutânea
- Deficiência congênita de lactase

Investigação de hipercalcemia

A **Figura 6.5** estabelece uma abordagem para a investigação de hipercalcemia. Após confirmar que existe hipercalcemia verdadeira, uma avaliação clínica, em muitos casos, apontará o diagnóstico apropriado revelando a evidência de doenças de base ou medicações que possam estar contribuindo para elas. O estágio seguinte é a avaliação bioquímica, em que a medição de PTH é crucial. Os ensaios atualmente disponíveis de PTH intacto geralmente produzirão um valor elevado ou suprimido em sujeitos hipercalcêmicos, assim estabelecendo ou excluindo a paratireoide como causa de hipercalcemia.

Uma concentração normal intacta de PTH em relação a um cálcio plasmático elevado pode ser compatível com hiperparatireoidismo primário ou com FHH. A razão entre a depuração de cálcio e a de creatinina, em uma coleta de urina em jejum de 2 horas, é útil na distinção entre essas duas possibilidades – na FHH, a razão normalmente é menor que 0,01. No entanto, a clara distinção entre hiperparatireoidismo primário adenomatoso e FHH nem sempre é possível com base bioquímica. O estudo de membros da família e/ou o sequenciamento do gene *CASR* podem ser necessários.

Se a concentração plasmática de PTH for baixa, então se pode realizar uma variedade de outras investigações. A ordem em que estas são realizadas será determinada pelos indícios clínicos. A hipercalcemia associada ao câncer quase sempre é uma complicação tardia da doença, que, portanto, é conhecida ou prontamente diagnosticada quando a hipercalcemia é identificada. Na pesquisa da malignidade podem-se incluir cintilografia óssea, imagens torácicas e abdominais assim como eletroforese sérica e proteína urinária. Ensaio para PTHrP encontram-se disponíveis atualmente, mas raramente são necessários na avaliação e tratamento de hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de PTHrP estão elevadas na maioria dos pacientes com hipercalcemia humoral da malignidade, e são baixas em sujeitos saudáveis (<2 pmol/L). As concentrações de peptídeo relacionadas ao paratormônio também estão aumentadas em cerca da metade das mulheres com metástases ósseas líticas de câncer de mama, independentemente de serem hipercalcêmicas. Nos casos difíceis, a medição de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode ser valiosa. Elevadas concentrações são vistas na doença granulomatosa, em alguns linfomas e, às vezes, no hiperparatireoidismo primário, enquanto concentrações abaixo do normal geralmente são encontradas na HHM. A medição de $25(\text{OH})\text{D}$ possibilitará a confirmação de intoxicação por vitamina D, mas não se ela é causada por compostos 1α -hidroxilados, como alfacalcidol, calcitriol, paricalcitol ou calcipotriol.

Numerosas investigações anteriormente usadas no diagnóstico diferencial de hipercalcemia têm utilidade limitada. A hipofosfatemia é uma característica de hiperparatireoidismo primário e de HHM, e as concentrações de fosfato tendem a estar aumentadas na sarcoidose e na toxicidade por vitamina D ou quando há comprometimento renal. A medição de cloreto plasmático é usada por causa da acidose metabólica leve associada a hiperparatireoidismo primário. Embora seja provável que as concentrações de cloreto não estejam mais elevadas no hiperparatireoidismo primário do que na HHM, essa medição tem mínima utilidade clínica em pacientes individuais. As mesmas considerações aplicam-se às concentrações plasmáticas de magnésio. Apesar de o magnésio plasmático estar mais alto na FHH do que no hiperparatireoidismo primário, seu valor diagnóstico é limitado. Visto que tanto o PTH como o PTHrP estimulam a adenilato ciclase renal, a medição da excreção da adenosina monofosfato cíclico não tem um valor discriminativo.

A radiologia esquelética pode auxiliar, mostrando os depósitos de mieloma (que podem ser omitidos na cintilografia óssea) ou a evidência de outra malignidade, ou revelando alterações do hiperparatireoidismo. Ocasionalmente, ainda se faz uso do teste de supressão de glicocorticoide (prednisolona 30 mg/dia pelo período de 10 dias). No hiperparatireoidismo primário, não ocorre alteração do cálcio plasmático, mas, na doença granulomatosa, a intoxicação por vitamina D e em malignidades hematológicas, geralmente ocorre queda significativa do cálcio plasmático. A análise do manejo do cálcio tubular renal (Apêndice 6.2, a seguir) pode dar informações sobre os mecanismos subjacentes à hipercalcemia, mas não ajuda a diferenciar hiperparatireoidismo primário de HHM.

Em síntese, a medição de PTH intacto, acompanhada do histórico clínico e exame, assim como de investigações radiológicas direcionadas, permitirá averiguar a causa da hipercalcemia de maneira bastante rápida na grande maioria dos pacientes.

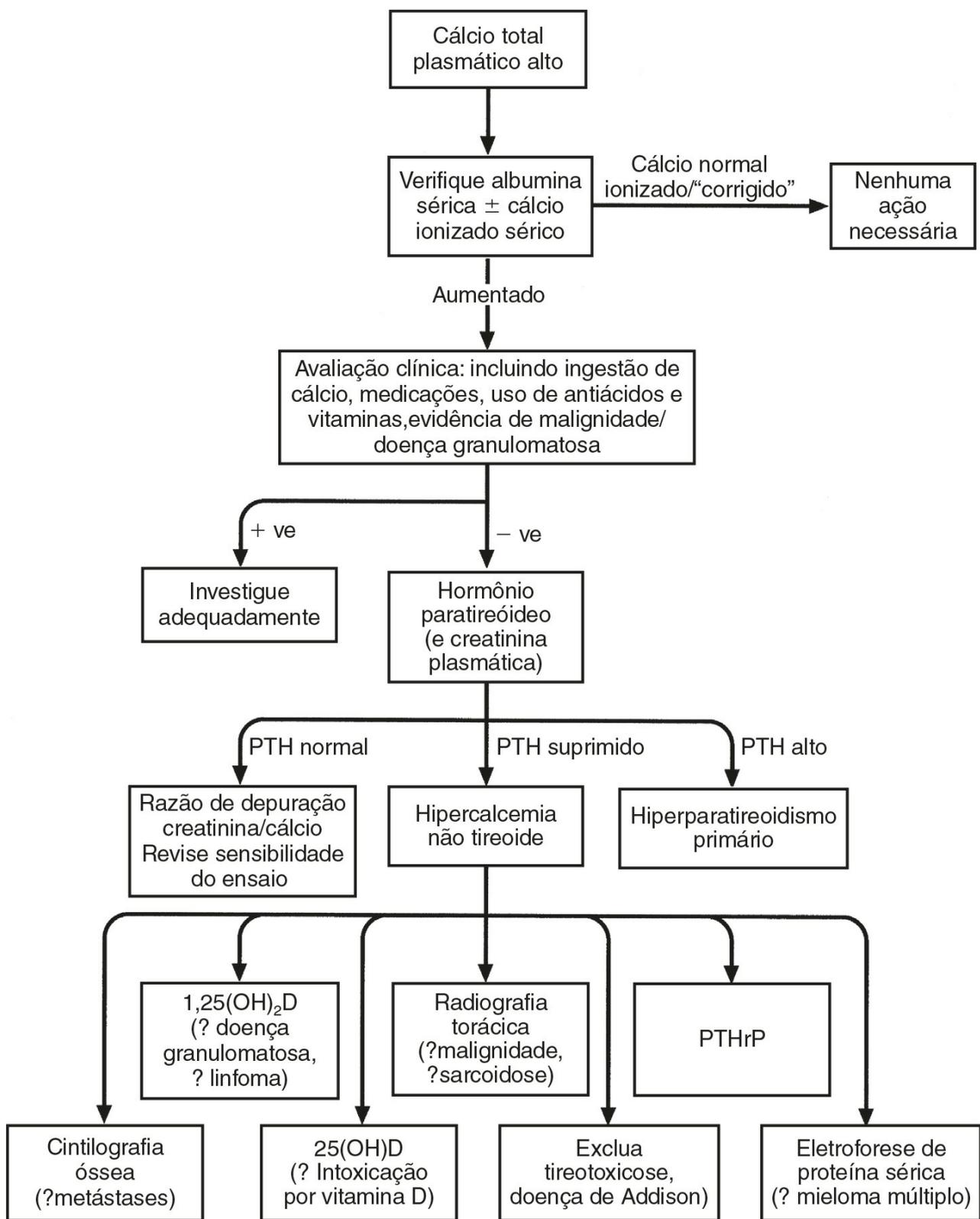


FIGURA 6.5 ■ Fluxograma para investigação de hipercalcemia.

Tratamento da hipercalcemia

Detalhes específicos do tratamento de hipercalcemia estão além do âmbito deste texto, mas seus princípios serão revistos. Em pacientes com hiperparatireoidismo primário assintomático leve, o seguimento a longo prazo revelou estabilidade do cálcio plasmático e da função renal, bem como baixas taxas de complicações da doença. Conseqüentemente, algumas autoridades percebem que não é necessária a intervenção em pacientes que não tinham cálculos renais e estão em baixo risco de fratura, embora esta continue a ser uma causa de controvérsia. O tratamento médico com bifosfonatos ou correção cirúrgica são tratamentos eficazes para melhorar a densidade mineral óssea em pacientes com hiperparatireoidismo primário que se encontram em alto risco de fratura. Quando é necessário um tratamento definitivo, como nos pacientes que desenvolvem urolitíase ou hipercalcemia grave (>3 mmol/L), a remoção do adenoma causador por um cirurgião experiente normalmente é

curativa. A taxa de recorrência é rara, exceto em pacientes em que o hiperparatireoidismo é causado por hiperplasia multiglandular, como na síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Fármacos calcimiméticos, como cinacalcet, que agem como agonistas alostéricos do CaSR presente nas células principais paratireoides, suprimem a secreção de PTH e reduzem o cálcio plasmático na hipercalcemia dependente de PTH. Estudos indicam que o tratamento com cinacalcet pode manter a normocalcemia pelo menos por cinco anos na maioria dos pacientes com hiperparatireoidismo primário leve, sendo moderadamente eficaz em reduzir o cálcio plasmático em pacientes com grave hipercalcemia sintomática dependente de PTH. Assim, os calcimiméticos podem adquirir, no futuro, um papel no tratamento dos pacientes com grave hiperparatireoidismo primário sintomático ou câncer paratireoide, nos quais a cirurgia falhou ou não é possível. Na FHH, não é necessária a terapia.

Indivíduos com desequilíbrio hipercalcêmico quase invariavelmente apresentam depleção de volume, e o primeiro passo em seu tratamento é a reidratação com solução salina intravenosa normal. Isto será associado a maior fluxo sanguíneo renal e resulta em aumento da depuração de cálcio através dos rins. Naqueles pacientes em que a hipercalcemia é secundária à maior reabsorção óssea, a terapia com um inibidor de reabsorção óssea é apropriado. Atualmente, isto é realizado de maneira satisfatória com infusões intravenosas de bifosfonatos (p. ex., pamidronato ou zoledronato), e a maioria dos pacientes retorna gradualmente à normocalcemia em cerca de uma semana.

No passado, a diurese salina forçada foi usada para aumentar a depuração renal de cálcio. Isto é potencialmente perigoso, em especial em idosos, nos quais a insuficiência cardíaca congestiva e os desequilíbrios eletrolíticos podem causar significativa morbidade. A infusão de fosfato, que pode causar calcificação metastática disseminada, é outra terapia perigosa e redundante para hipercalcemia. Os esteroides são úteis nas malignidades hematológicas e na sarcoidose.

Hipocalcemia

A hipocalcemia é um achado relativamente incomum, mas a hipocalcemia verdadeira em geral indica uma significativa anormalidade de base que requer diagnóstico e tratamento.

Características clínicas

Hipocalcemia resulta em maior excitabilidade do tecido neuromuscular. Isto pode-se manifestar clinicamente como tetania, apresentando-se, em geral, como espasmo carpopedal ou, em casos mais leves, como parestesias na região perioral ou nos dedos. Estridor laríngeo e convulsões também podem ocorrer. O eletrocardiograma mostra prolongamento dos intervalos QT e ST, e os pacientes podem desenvolver arritmias, bloqueio cardíaco e insuficiência cardíaca congestiva.

Na hipocalcemia de longa duração, a calcificação dos gânglios basais, distúrbios psiquiátricos e cataratas podem ocorrer. Crianças hipocalcêmicas podem mostrar anormalidades no desenvolvimento dental.

Causas de hipocalcemia

Causas de hipocalcemia são apresentadas no [Quadro 6.4](#). Como a hipoalbuminemia é observada em pacientes com uma ampla variedade de outros diagnósticos, é mandatório considerar a concentração plasmática de albumina ou medir o cálcio ionizado ao fazer o diagnóstico de hipocalcemia. As causas comuns de hipocalcemia crônica relacionam-se a anormalidades na síntese, secreção ou ação do PTH ou 1,25(OH)₂D, ou nesses dois hormônios.

QUADRO 6.4

Diagnóstico diferencial de hipocalcemia

Hipoparatiroidismo

- Genético ([Tabela 6.5](#))
- Idiopático
- Irradiação pós-cirurgia do pescoço
- Hipomagnesemia grave
- Infiltrativo
 - β-talassemia (ferro)
 - Doença de Wilson (cobre)
 - Malignidade

Resistência ao paratormônio

- Pseudo-hipoparatiroidismo (tipos Ia, Ib, Ic, II)

Anormalidades do metabolismo de vitamina D

- Deficiência de vitamina D
- 1α-hidroxilação deficiente
 - Comprometimento renal

- Acidose
- Raquitismo tipo I dependente de vitamina D

Resistência à vitamina D

- Raquitismo tipo II dependente de vitamina D,
- Enteropatia grave por glúten

Outras causas

- Pancreatite aguda
- Hiperfosfatemia
- Rabdomiólise aguda
- Múltiplas transfusões de sangue citrado
- Doença aguda grave (p. ex., síndrome do choque, sepse Gram-negativa)
- Metástases osteoblásticas (p. ex., próstata, mama)
- Neonatal hipocalcemia
- Inibição abrupta da reabsorção óssea (síndrome do osso faminto)

Hipoparatiroidismo. O tipo mais comum de hipoparatiroidismo é o que ocorre após cirurgia da tireoide ou, ocasionalmente, de outras estruturas do pescoço. Sua gravidade é muito variável e, em alguns pacientes, é transitório, voltando o cálcio plasmático ao normal dentro de semanas após a cirurgia. A manifestação da hipocalcemia pode-se precipitar em pacientes anteriormente assintomáticos com hipoparatiroidismo parcial por terapia com estrógenos exógenos ou inibidores da bomba de prótons.

O hipoparatiroidismo espontâneo é raro. Pode ocorrer como um distúrbio isolado ou como parte de um complexo de doenças congênitas. As formas encontradas com mais frequência são listadas na [Tabela 6.5](#).

TABELA 6.5 Causas genéticas de hipoparatiroidismo

Distúrbio	OMIM ^a	Herança	Lócus	Gene
Hipoparatiroidismo isolado				
Hipocalciúria hipercalcêmica familiar tipo 1	601199	AD	3q13	CASR
tipo 2	145981	AD	19p13	GNA11
Hipoparatiroidismo familiar isolado	168450	AD ou AR	11p15	PTH
Hipoparatiroidismo familiar isolado	603716	AD ou AR	6p24	GCMB
Hipoparatiroidismo ligado ao X	307700	Ligado ao X	Xq27	SOX3
Distúrbios congênitos complexos com hipoparatiroidismo				
Síndrome de DiGeorge	188400	AD	22q11	TBX1
Hipoparatiroidismo-surdez sensorineural-doença renal	146255	AR	10p15	GATA3
Síndrome da poleendocrinopatia autoimune	240300	AR	21q	AIRE
Síndrome de Kenny-Caffey 1/Sanjad-Sakati	244460/241140	AR	1q42	TCBE
Síndrome de Kenny-Caffey 2	127000	AD	?	?
Síndrome de Kearns-Sayre	530000	Materna	Mitocondrial	?

^aNúmero do catálogo Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Note que as alterações bioquímicas do hipoparatiroidismo podem ser a manifestação de síndromes genéticas de pseudo-hipoparatiroidismo ([Tabela 6.6](#)) e causas genéticas de hipomagnesemia ([Tabela 6.12](#)). AD, autossômico dominante; AR, autossômico recessivo.

As formas complexas normalmente são o resultado de mutação ou deleções de genes codificadores de fatores de transcrição que regulam o desenvolvimento da bolsa faríngea.

O hipoparatiroidismo idiopático isolado provavelmente também tem uma base genética. Mutações nos genes *PTH* e *GCMB* ou próximas a eles (codificadores de “célula glial faltante”; um importante regulador do desenvolvimento paratiroides) foram descritas em famílias tanto na herança autossômica recessiva como na autossômica dominante. Uma forma recessiva rara ligada ao X também foi descrita.

É importante distinguir a hipocalcemia autossômica dominante com hipercalcúria (ADHH) das outras formas de hipoparatiroidismo. É causada geralmente pela ativação de mutações no gene codificador de CaSR e constitui o inverso genético e fenotípico da hipercalcemia hipocalciúrica familiar: as concentrações de PTH são baixas em face da hipocalcemia e há relativa hipercalcúria. A maioria dos pacientes com essa síndrome é assintomática ou minimamente sintomática, e não precisa de tratamento. O tratamento para elevar o cálcio plasmático não deve ser ministrado a indivíduos que sabidamente têm ADHH, a não ser que sejam sintomáticos, pois esse causa hipercalcúria, que pode levar à nefrolitíase e ao comprometimento renal.

O hipoparatiroidismo autoimune pode ocorrer isoladamente ou em associação com outras características, incluindo candidíase mucocutânea e insuficiência adrenal, como um componente da síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (APS-1) ou síndrome poliendocrinopatia-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) autoimune. Este pode ser esporádico ou familiar

com padrão de herança autossômica recessiva. Com menos frequência, também pode ser visto como parte da síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (APS-2), que se caracteriza por insuficiência adrenal de início adulto associada a diabetes tipo 1 e a doença tireoide e acredita-se que seja um distúrbio poligênico com aparente herança dominante. As glândulas paratireoides são um alvo infrequente da autoimunidade; os anticorpos direcionados contra o CaSR paratireoide podem ter um papel patogênico direto.

O hipoparatiroidismo caracteriza-se por hipocalcemia, sendo encontradas concentrações plasmáticas de cálcio total de apenas 1,25 mmol/L. A excreção urinária de cálcio está abaixo do normal e a TmP/TFG (p. 112) está aumentada, levando à hiperfosfatemia. O *turnover* ósseo está reduzido, assim como a absorção intestinal de cálcio e as concentrações circulantes de 1,25(OH)₂D e de PTH intacto. Alguns imunoenaios de PTH não são capazes de distinguir baixas concentrações daquelas que estão dentro da variação de referência.

Pseudo-hipoparatiroidismo. Este termo refere-se a um grupo heterogêneo de condições raras caracterizadas pela combinação de resistência às ações do PTH e, de forma variável, de outros hormônios glicoproteicos, e osteodistrofia hereditária de Albright (baixa estatura, obesidade, metacarpos e metatarsos curtos, ossificação heterotópica). Esses pacientes apresentam-se com achados clínicos e bioquímicos quase idênticos aos do hipoparatiroidismo, mas suas concentrações de PTH imunorreativo apresentam-se altas, e não baixas. A resistência ao PTH primariamente parece ocorrer nos rins, assim alguns pacientes podem mostrar evidência de doença óssea hiperparatiroides. A hipocalcemia pode ser menos grave do que no hipoparatiroidismo, podendo sofrer flutuações. A classificação atual do distúrbio é mostrada na [Tabela 6.6](#).

TABELA 6.6 Classificação e características de pseudo-hipoparatiroidismo

Respostas ao PTH

Tipo	Fosfatúrica	AMPc	Resistência ao hormônio ^c	AHO	Anormalidade genética
Ia ^b	↓	↓	+	+	Inativação de mutação G _s a de origem materna
PPHP ^b	Normal	Normal	-	+	Inativação de mutação G _s a de origem paterna
Ib	↓	↓	Rara	-	Mutação G _s a que causa <i>imprinting</i> de defeito especificamente materno
Ic	↓	↓	+	?	? Complexo receptor-adenilato ciclase
II	↓	Normal	-	±	? Proteína quinase dependente de AMPc ? Sistema de segundo mensageiro cálcio-inositol

^aVeja no Apêndice 6.3 protocolo de teste.

^bTipo Ia e pseudopseudo-hipoparatiroidismo (PPHP) ocorre geralmente na mesma família.

^cAlém de PTH, por exemplo, tireotrofina (TSH), gonadotrofinas, glucagon. AHO, osteodistrofia hereditária de Albright (veja texto); G_sa, uma proteína que faz parte do complexo guanina nucleotídeo-proteína ligante que liga o receptor de PTH à unidade catalítica adenilil ciclase.

As formas mais comuns do distúrbio, tipos Ia, Ib e pseudopseudo-hipoparatiroidismo (PPHP), são causadas por mutações no gene *GNAS*. Este codifica a sinalização da proteína G_sa, que faz parte do complexo da proteína ligante de guanina nucleotídeo, ligando o receptor PTH (e os receptores de outros hormônios glicoproteína) à unidade catalítica adenilil ciclase. O fenótipo resultante é dependente do gênero do genitor que transmite o alelo mutante (*imprinting* genético). A complexidade adicional se dá pelo fato de ocorrer *imprinting* de G_sa específico de tecido ou célula, explicando, assim, as diferenças fenotípicas observadas de resistência a hormônio.

O diagnóstico de pseudo-hipoparatiroidismo e a classificação de pacientes como tipo I ou II dependem do teste modificado de Ellsworth-Howard (Apêndice 6.3, a seguir).

Distúrbios da vitamina D. A hipocalcemia é encontrada com frequência quando as anormalidades do metabolismo de vitamina D levam à falha na síntese de quantidades adequadas de 1,25(OH)₂D. Isto pode resultar de suprimentos insuficientes dos precursores (deficiência por privação de vitamina D) ou defeitos de 25-hidroxilação hepática ou 1 α -hidroxilação renal (sejam herdados ou adquiridos). Finalmente, pode haver resistência de órgão terminal às ações de 1,25(OH)₂D. Nesses distúrbios, além da hipocalcemia, geralmente há hiperparatiroidismo secundário com hipofosfatemia e, no osso, osteomalacia ou raquitismo. Esses distúrbios são discutidos de forma mais completa no [Capítulo 31](#).

Outras causas de hipocalcemia. A hipocalcemia aguda pode resultar da liberação na circulação de qualquer fator capaz de ligar quantidades substanciais de cálcio. Na pancreatite aguda, ácidos graxos livres podem ter essa ação, enquanto na rabdomiólise aguda e na síndrome da lise tumoral, grandes quantidades de fosfato intracelular são liberadas. A infusão ou ingestão descuidada de fosfato pode também resultar em hipocalcemia pelo mesmo mecanismo, e a infusão de grandes quantidades de citrato resultantes de transfusões sanguíneas tem efeito similar. Alguns corantes de contraste radiográfico contêm citrato ou o quelante de cálcio EDTA, e podem também produzir hipocalcemia. Esses mecanismos, junto com a deficiência de magnésio, que prejudica tanto a secreção como a ação de PTH, contribuem para a hipocalcemia observada em 25 a 50% dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva.

Em pacientes com metástases osteoblásticas disseminadas, pode ocorrer hipocalcemia modesta secundária à maior incorporação de cálcio ao osso ao redor de depósitos secundários. Pode ocorrer hipocalcemia grave, prolongada, em pacientes após paratireoidectomia por hiperparatireoidismo de longa duração (síndrome do osso faminto). Algumas vezes, a hipocalcemia é vista no período neonatal, sendo mais comum em bebês prematuros e em descendentes de mães diabéticas e hiperparatireóideas. Sua etiologia é variada (Cap. 25).

Investigação de hipocalcemia

A [Figura 6.6](#) apresenta uma abordagem ao diagnóstico diferencial de hipocalcemia. Claramente, o primeiro passo é confirmar que a hipocalcemia não é apenas um reflexo da baixa concentração plasmática de albumina. A medição de cálcio ionizado pode ser necessária, particularmente em pacientes em estado grave, nos quais o cálcio que se liga à albumina ou a outros componentes do plasma pode estar anormal. Muitas das causas de hipocalcemia mostradas no [Quadro 6.4](#) são facilmente distinguíveis clinicamente. O paciente em estado grave é claramente distinguível daquele com hipocalcemia crônica. A história familiar pode ser um fator contribuinte, pode existir um fenótipo anormal, evidência de outras anormalidades hormonais associadas a hipoparatiroidismo autoimune, história passada de cirurgia da tireoide, evidência clínica de osteomalacia, etc. Os dados adquiridos nesse ponto podem permitir que algumas das investigações descritas adiante sejam evitadas ou direcionar o clínico para um diagnóstico específico.

Na ausência desses indícios, creatinina e magnésio séricos devem ser medidos em um estágio inicial, uma vez que a insuficiência renal e a deficiência de magnésio são causas relativamente frequentes de hipocalcemia. Também se deve obter um ensaio do paratormônio para determinar se a causa é a hipofunção da glândula paratireoide. A medição de fosfato sérico é útil, pois sua concentração é alta no hipoparatiroidismo, nas síndromes de resistência ao PTH e quando a hiperfosfatemia é o distúrbio primário e (desde que a função renal seja adequada) é baixa nos estados de atividade anormal da vitamina D e/ou hiperparatiroidismo secundário.

O plano de investigações delineado na [Figura 6.6](#) é apenas um guia, e alguns pacientes apresentarão múltiplas patologias, que complicam a interpretação de sua bioquímica. Isto é particularmente verdadeiro em indivíduos com doença grave ou malignidade.

Algumas investigações não mostradas nesse esquema também podem ser valiosas. A medição de TmP/TFG é útil na confirmação do diagnóstico de hipoparatiroidismo, e o teste modificado de Ellsworth-Howard auxilia no diagnóstico de pseudo-hipoparatiroidismo. A atividade plasmática da fosfatase alcalina é normal ou baixa no hipoparatiroidismo, mas elevada na maioria dos pacientes com hiperparatiroidismo secundário.

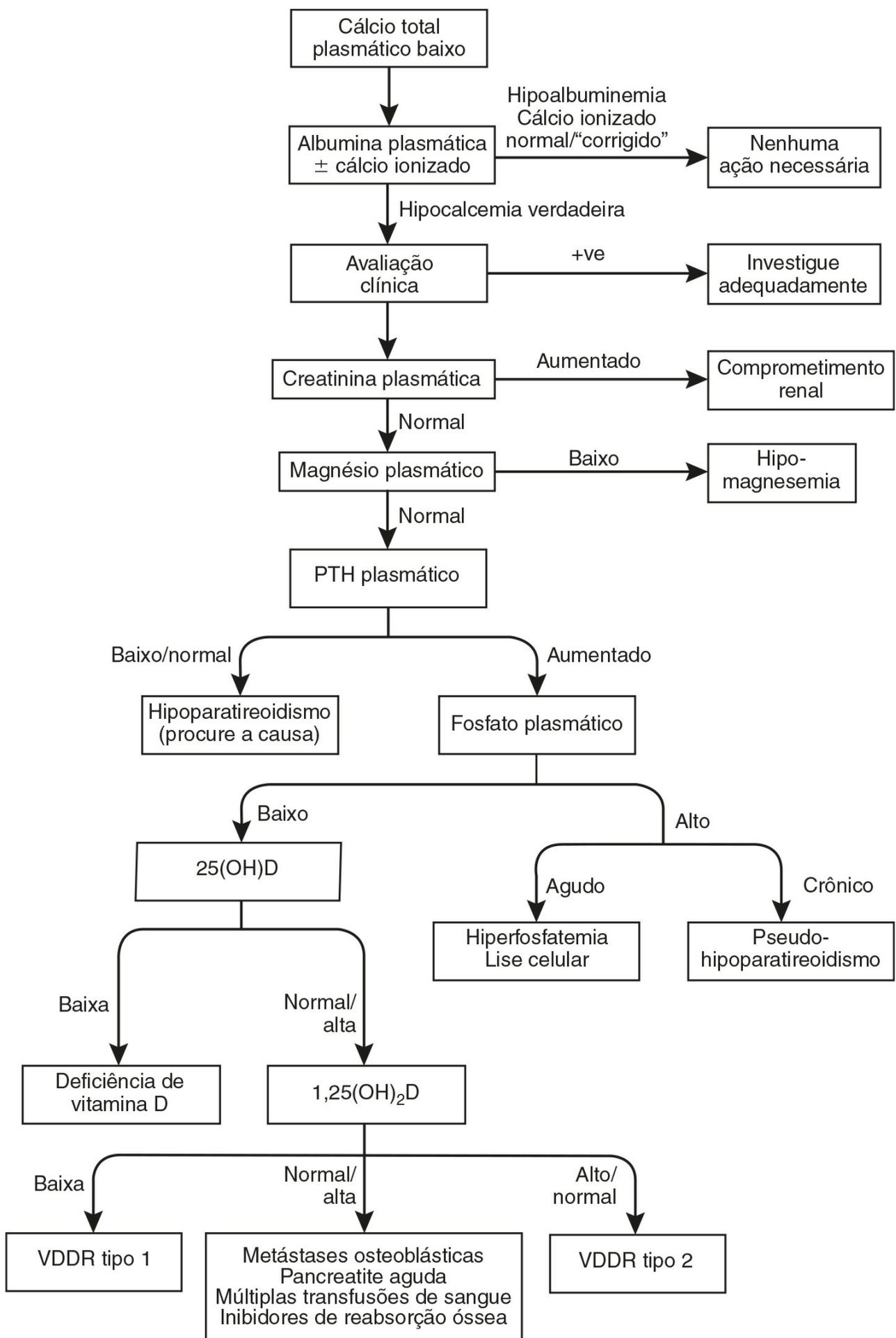


FIGURA 6.6 ■ Fluxograma para investigação de hipocalcemia. (Para abreviações, veja o texto.)

Tratamento de hipocalcemia

Uma discussão detalhada de tratamento está além do âmbito deste texto, mas os princípios envolvidos serão delineados. Claramente, a condição de base precisa ser pesquisada e, em alguns casos, o seu tratamento apropriado corrigirá a hipocalcemia. Na hipocalcemia sintomática aguda, pode ser necessário o tratamento com cálcio intravenoso. Um regime típico para o adulto seria a administração de 10 a 20 mL gliconato de cálcio a 10% durante 5 minutos (2,26 a 4,52 mmol de cálcio), seguido de infusão intravenosa contínua suprindo 9 a 18 mmol de cálcio em 2 L de fluido durante 24 h.

Na deficiência de vitamina D, o tratamento deve ser feito com a própria vitamina D, tanto por razões de custo como de segurança. A repleção de vitamina D não evita o controle homeostático corporal da concentração plasmática de cálcio, como ocorrerá se forem usados metabólitos de vitamina D 1 α -hidroxilados. No adulto, reservas adequadas de vitamina D podem ser conseguidas com a administração de 50.000 UI de colecalciferol mensalmente.

Os derivados 1 α -hidroxilados de vitamina D são preferidos naquelas condições em que a 1 α -hidroxilação está prejudicada e doses farmacológicas de vitamina D seriam então necessárias, como no hipoparatiroidismo, pseudo-hipoparatiroidismo e no raquitismo dependente de vitamina D (VDDR) tipo I. As doses típicas para o adulto seriam 1 a 4 ng/dia de alfalcidol ou 0,75 a 2,25 ng/dia de calcitriol. Suplementos de cálcio normalmente não são necessários. O objetivo é alcançar uma concentração plasmática de cálcio apenas alta o suficiente para aliviar os sintomas, e isso em geral é alcançado em torno do limite mais baixo da variação de referência. Obter uma concentração plasmática de cálcio mais alta que isso aumentará o risco de toxicidade por vitamina D.

METABOLISMO DO FÓSFORO

Distribuição de fósforo corporal

O fósforo é responsável por cerca de 1% do peso da composição elementar do corpo humano; é de cerca de 23 mol em um humano adulto de 70 kg. Deste, a maioria (85%) está no esqueleto e dentes (principalmente na forma de hidroxiapatita) e cerca de 14% localiza-se dentro das células dos tecidos moles. Dentro dos diferentes tipos celulares, o conteúdo de fósforo pode variar de 300 a 1.300 mmol/kg. Apenas 1% do fósforo corporal total está presente nos fluidos extracelulares ([Quadro 6.5](#)).

QUADRO 6.5

Distribuição de fósforo corporal e sanguíneo

Fósforo corporal

- Osso ~85%
- Células do tecido mole ~14%
- Líquido extracelular ~1%

Fósforo sanguíneo

- Orgânico (ligado de forma covalente) ~70%
- Inorgânico
 - Livre (íons, sais) ~25%^a
 - Ligado à proteína (não covalente) ~5%^a

^aO conteúdo de fósforo no plasma que geralmente é medido e descrito como concentração de fosfato.

No sangue, o fósforo está presente tanto nas formas orgânicas (fosfoproteínas, fosfolipídios etc.) quanto nas inorgânicas (como o fosfato). A porção inorgânica, que é medida rotineiramente em laboratórios, existe predominantemente na forma de íons HPO₄²⁻ e H₂PO₄⁻ na razão de cerca de 4:1. Cerca de 15 a 20% do fosfato inorgânico é ligado de forma não covalente às proteínas plasmáticas e não é ultrafiltrável.

Fósforo intracelular

O fósforo é importante no metabolismo de todas as células. É um componente-chave de ampla série de moléculas biológicas, incluindo os fosfolipídios das membranas celulares e organelas intracelulares, ácidos nucleicos, cofatores enzimáticos e intermediários glicolíticos. A fosforilação ou a desfosforilação induz a drásticas alterações na atividade de muitas enzimas e proteínas de sinalização celular. Compostos organofosforados, como adenosina trifosfato (ATP), creatina fosfato e difosfoglicerato armazenam energia química em suas ligações fosfato de alta energia. A hidrólise de ATP fornece a principal fonte de energia para muitos processos metabólicos e para a contração muscular. No músculo, a ATP é repostada pela doação de grupos fosfato da creatina fosfato. Nas mitocôndrias, proteínas contendo fosfato têm papéis essenciais no sistema de transporte de elétrons. Outras moléculas intracelulares contendo fosfato incluem adenosina monofosfato cíclico e inositol trifosfato, que agem como segundos mensageiros.

Embora as concentrações fosfóricas organicamente ligadas dentro das células sejam muito maiores, o fosfato intracelular não ligado organicamente também tem importantes efeitos diretos no metabolismo de energia celular. Por exemplo, a captação de glicose, a produção de lactato e a quantidade de ATP, todas variam diretamente conforme a concentração intracelular de fosfato. A quantidade de fosfato intracelular também é um importante regulador da atividade enzimática na via glicolítica. Dentro das hemácias, a concentração de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) tem um papel crucial na disponibilidade de oxigênio para os tecidos. Na deficiência grave de fosfato, a síntese de 2,3-DPG está reduzida, o que aumenta a afinidade de oxigênio pela hemoglobina, diminuindo, assim, a liberação de oxigênio para os tecidos.

As concentrações citoplasmáticas de fosfato inorgânico são similares àquelas no líquido extracelular (LEC) (1 a 1,3 mmol/L), mas não se encontram em equilíbrio simples. O potencial elétrico das células em relação ao LEC significa que há um potencial negativo através da membrana, tendendo a repelir os íons fosfato do citoplasma. Um processo ativo bombeia íons fosfato dentro das células contra esse potencial de membrana para manter concentrações citoplasmáticas de fosfato.

As concentrações citoplasmáticas de fosfato inorgânico alteram-se em resposta às mudanças de equilíbrio entre o *pool* fosfórico orgânico e o fosfato citosólico. Os exemplos disto se encontram no músculo esquelético, quando um aumento da carga de trabalho leva à degradação líquida de creatina fosfato e geração de fosfato citoplasmático. Nas células em que está ocorrendo glicólise, como nos eritrócitos, a elevação da concentração dos íons hidrogênio citoplasmáticos estimula a glicólise. Intermediários glicolíticos, que são os fosfatos orgânicos, acumulam-se no citoplasma e causam acentuada depleção de fosfato citoplasmático.

Embora as células possam regular suas concentrações para um estado estável de metabólitos de fosfato em face das alterações do fosfato extracelular, hipofosfatemia grave pode depletar o fosfato intracelular. Grandes fluxos de fosfato através da membrana celular podem, por sua vez, afetar as concentrações de fosfato extracelular. Vários distúrbios metabólicos intracelulares, alterações em hormônios e íons hidrogênio podem todos causar redistribuição clinicamente significativa de fosfato. Exemplos de mecanismos que permitem as alterações do fosfato dentro das células incluem a alcalose sistêmica, a estimulação dos adrenorreceptores pelas catecolaminas ou os agentes simpatomiméticos, assim como a entrada de glicose mediada pela insulina nas células.

Homeostase do fosfato

As principais fontes de transferência de fosfato para dentro e para fora do *pool* plasmático são: intestino, osso, tecidos moles e os rins. Em condições de estado estável, a absorção intestinal líquida de fósforo equivale à excreção líquida na urina (Fig. 6.7). Pequenas quantidades de fosfato (~1 mmol/24 h) podem ser perdidas no suor. O conteúdo de fosfato no leite materno é de aproximadamente 1,8 mmol/L, e a mulher que amamenta plenamente perderá por volta de 1,4 mmol/24 h no leite.

Existem dois mecanismos inter-relacionados que reagem a variações no estado de fosfato a fim de manter a homeostase de fosfato, apesar das flutuações em seu suprimento (dieta, absorção intestinal) ou demanda (crescimento, mineralização, metabolismo celular). Esses dois mecanismos são mediados por:

- 1,25(OH)₂D, cuja síntese ocorre em resposta à hipofosfatemia por meio de 1 α -hidroxilação de 25(OH)D pelas células dos túbulos proximais do rim
- fator 23 de crescimento de fibroblastos (FGF23), cuja síntese e liberação são estimuladas pela hiperfosfatemia.

A 1,25-di-hidroxivitamina D regula o fosfato plasmático primariamente por sua ação estimulatória sobre a absorção intestinal de fosfato, enquanto o FGF23 regula primariamente o fosfato plasmático reduzindo a reabsorção de fosfato tubular renal. Os dois sistemas hormonais interagem: a produção de FGF23 é ativada pela 1,25(OH)₂D, e esta, por sua vez, inibe de forma potente a atividade de 1 α -hidroxilase necessária para a síntese de 1,25(OH)₂D. A expressão do fator 23 de crescimento de fibroblastos é maior no osso, particularmente por meio de osteoblastos e osteócitos diferenciados, mas também se expressa no timo, cérebro e coração. Ele sinaliza por meio de um complexo correceptor que compreende o receptor 1 de FGF e a proteína tipo β -glicosidase, klotho, e é catabolizado intracelularmente por enzimas tipo subtilisina que clivam a proteína nativa em um local específico para gerar fragmentos que se acredita serem biologicamente inertes. Experimentos com murinos transgênicos demonstram um papel crítico do FGF23 na homeostase de fosfato: a deleção do gene FGF23 é acompanhada por hiperfosfatemia, maior reabsorção tubular renal de fosfato e elevadas concentrações de 1,25(OH)₂D; a superexpressão de proteína causa desperdício de fosfato renal, diminuição das concentrações de 1,25(OH)₂D e osteomalacia. O fator 23 de crescimento de fibroblastos induz fosfatúria diminuindo a expressão dos dois transportadores ativos de fosfato na membrana luminal do túbulo renal proximal, os tipos 2a e 2c de cotransportadores de sódio-fosfato (NaPi-2a e NaPi-2c, respectivamente). Ele reduz mais o fosfato plasmático por meio da inibição da atividade da 1 α -hidroxilase renal e aumento da atividade da 25(OH)D-24-hidroxilase, diminuindo, assim, a síntese de 1,25(OH)₂D e a absorção de fosfato intestinal. A concentração de FGF23 eleva-se em resposta ao aumento do fosfato plasmático, à medida que a função glomerular declina,

assim como pela promoção direta de maior excreção urinária de fosfato e redução indireta da absorção de fosfato intestinal, permite a manutenção da concentração plasmática normal de fosfato no início da insuficiência renal.

O fator 23 de crescimento de fibroblasto é o mais bem caracterizado de um grupo de compostos circulantes que induzem fosfatúria, coletivamente denominados “fosfatôninas”. Outras fosfatôninas putativas, como o produto esquelético fosfoglicoproteína da matriz extracelular (MEPE) e a proteína sFRP4 (proteína 4 Frizzled relacionada), podem estar envolvidas na patogênese de estados patológicos de desperdício de fosfato renal, hipofosfatemia e osteomalacia (incluindo raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e osteomalacia oncogênica), mas não existe evidência atualmente de um papel de qualquer uma delas na homeostase do fosfato fisiológico.

Fosfato dietético e absorção intestinal

O fosfato está presente em ampla gama de gêneros alimentícios, de modo que, se a dieta for adequada em outros nutrientes, normalmente também será adequada em fosfato. Uma dieta ocidental típica contém cerca de 0,65 mmol/kg de peso corporal/24h. Há uma considerável capacidade de adaptação à baixa ingestão de fosfato, assim é difícil estabelecer uma necessidade dietética mínima. A hipofosfatemia resultante unicamente de uma ingestão dietética inadequada é rara. Um incremento mensurável na produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, uma das respostas adaptativas, ocorre quando o fosfato dietético está reduzido para $<0,32$ mmol/kg por 24h.

A absorção de fosfato ocorre com mais eficiência no duodeno e jejuno, embora o íleo contribua mais para a quantidade absoluta devido à sua maior extensão. Aproximadamente 67% do fosfato da dieta é absorvido do jejuno e íleo, até em condições de repleção de fosfato, por meio de um mecanismo passivo não saturável. Assim, a absorção líquida aumenta em paralelo com o conteúdo de fosfato dietético. O componente saturável ativo, dependente de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, de absorção de fosfato aumenta sobretudo a captação jejunal. A biodisponibilidade do fosfato intestinal se reduz com a ingestão de alto teor de cálcio, uma vez que o cálcio forma complexos insolúveis com o fosfato no lúmen intestinal. Sais de alumínio reagem da mesma forma. O fosfato é secretado nos sucos digestivos em uma taxa de aproximadamente 0,1 mmol/kg por 24h, e 67% é reabsorvido do intestino. Os fluxos de fosfato estão resumidos na [Figura 6.7](#).

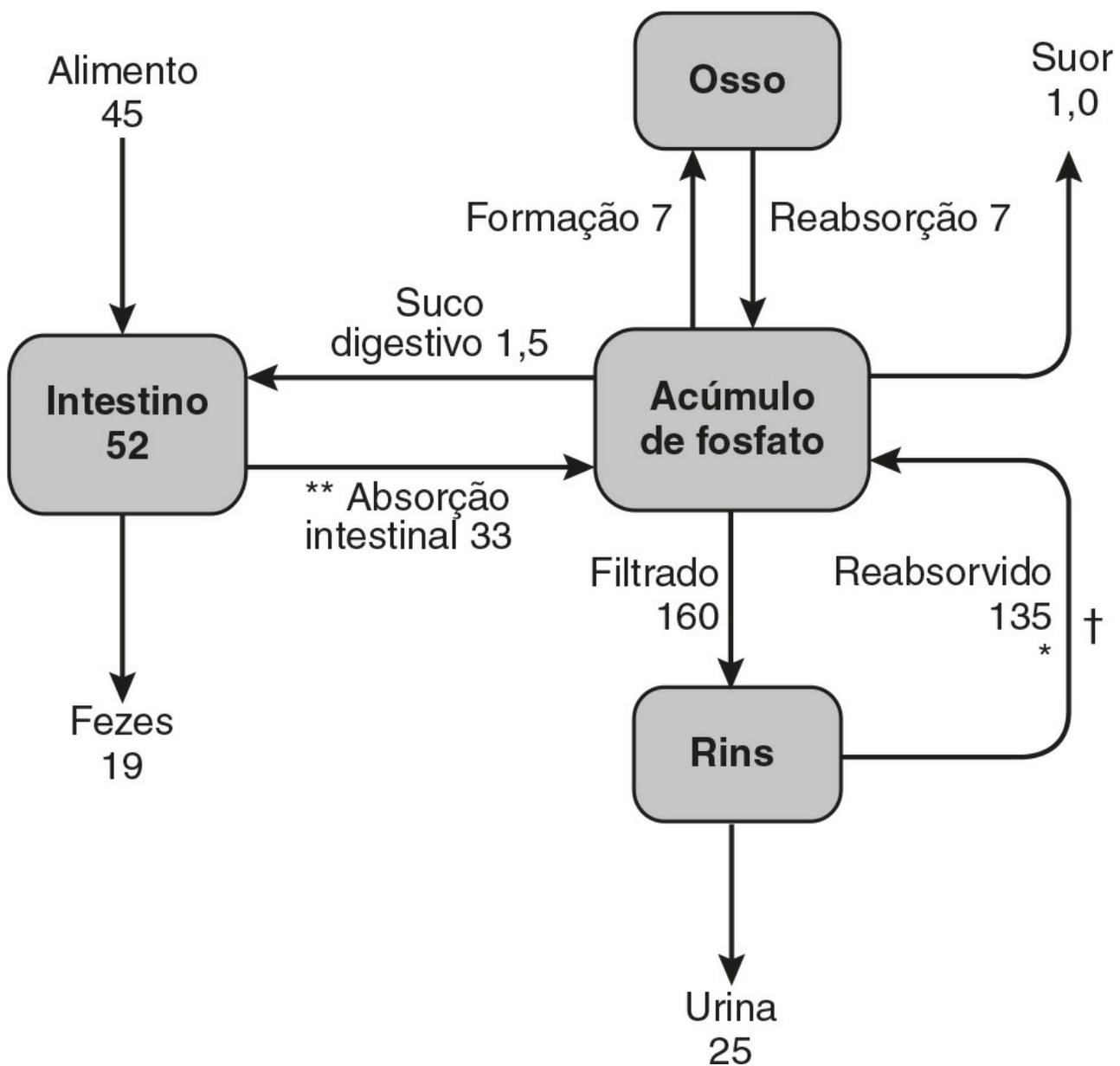


FIGURA 6.7 ■ Fluxos representativos (mmol/24 h) em um adulto saudável (70 kg de peso corporal) para fósforo. As trocas com tecidos moles não estão ilustradas neste diagrama. Para o metabolismo de fósforo os principais locais de ação do paratormônio (*), FGF23 (+) e 1,25(OH)2D (**) são indicados. Paratormônio e FGF23 reduzem a reabsorção tubular renal de fósforo e aumentam a excreção de fósforo na urina. (Modificada de Wilkinson R. Absorption of calcium, phosphorus and magnesium. In: Nordin B E C (ed). Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976, com permissão).

A reabsorção tubular renal de fósforo

Uma grande proporção do fósforo no plasma é ultrafiltrável e cerca de 75% do fósforo filtrado é reabsorvido pelos túbulos proximais. De 5 a 20% adicionais são reabsorvidos nos túbulos distais e/ou ductos coletores corticais e o resto (20 a 30 mmol/24 h no adulto) aparece na urina.

Se o fósforo for infundido por via intravenosa e a taxa de sua excreção urinária for medida, então acima de uma determinada concentração plasmática de fósforo todos os incrementos adicionais na carga filtrada estarão em paralelo com o mesmo incremento no fósforo urinário; ou seja, a relação entre a taxa de excreção de fósforo e o fósforo plasmático é linear, com uma queda que equivale à taxa de filtração glomerular em altas cargas (saturadas) filtradas. Extrapolando-se essa linha, de volta ao ponto em que a taxa de excreção urinária de fósforo é zero, define-se o limiar da concentração de fósforo (T_mP , máximo tubular para o fósforo) no filtrado glomerular (e, conseqüentemente, no plasma) que o mecanismo homeostático tubular renal está procurando manter em relação à taxa de filtração glomerular (TFG). *In vivo*, isto pode ser determinado pelo cálculo da depuração de fósforo em relação à da creatinina em amostra de urina em jejum e usando o nomograma de Walton e Bijvoet (1975), que relaciona este valor à concentração de fósforo prevalente no plasma (T_mP/TFG). Isto é realizado em jejum para evitar alterações no fósforo plasmático decorrentes da ingestão alimentar, e requer uma amostra de urina e uma plasmática (para método, Apêndice 6.4).

Fatores reguladores de TmP/TFG. Uma série de fatores endócrinos e não endócrinos está envolvida na regulação de TmP/TFG e conseqüentemente do fosfato plasmático (**Tabela 6.7**). Os mais importantes são FGF23 e PTH. A produção do fator 23 de crescimento de fibroblastos é afetada pelas perturbações no fosfato plasmático, de tal forma que a elevação em sua concentração estimula o aumento da produção de FGF23, que, por sua vez, aumenta a perda urinária de fosfato. Não está claro se as concentrações plasmáticas de fosfato afetam *diretamente* a produção de FGF23, ou se estas ocorrem por meio de via intermediária ainda desconhecida. As alterações no fosfato plasmático não afetam diretamente a secreção de PTH, mas este age sobre os túbulos renais, para reduzir o TmP/TFG. Portanto, as concentrações plasmáticas de fosfato geralmente são baixas quando há elevação do PTH (p. ex., no hiperparatireoidismo primário ou hiperparatireoidismo secundário devido à deficiência de vitamina D) e a função renal é normal. O TmP/TFG é maior quando as concentrações de PTH estão baixas, ou há insensibilidade ao hormônio (p. ex., no hipoparatireoidismo ou pseudo-hipoparatireoidismo). O peptídeo relacionado ao hormônio paratireoide tem efeitos similares aos do PTH no manejo do fosfato renal. Os efeitos fosfatúricos de PTH e PTHrP resultam da ação em múltiplos locais ao longo dos néfrons e são mediados pela produção de AMPc.

TABELA 6.7 Fatores e distúrbios que afetam TmP/TFG

Fator	Elevação de TmP/TFG	Redução de TmP/TFG
Endócrino	Hipoparatireoidismo	Hiperparatireoidismo
	Pseudo-hipoparatireoidismo	Peptídeo relacionado a PTH
	Hormônio do crescimento /IGF-1	Corticosteroides
	Recuperação de deficiência de vitamina D	Terapia de reposição de estrógeno
	Lactação	
Fármacos	Bifosfonatos (particularmente etidronato)	Calcitonina Inibidores da tirosina quinase (imatinibe, nilotinib) Diuréticos (particularmente acetazolamida) Terapia de reposição intravenosa de ferro
		Carga de volume Rim único, diuréticos Diabetes mal controlado
		Alcalose
		Condições hipofosfatêmicas com hipercalcúria e/ou osteomalacia/raquitismo
Metabólico Genético	Acidose	Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (307800)
	Calcinose tumoral	Hipofosfatemia AD (193100)
	GALNT3 (601756)	Hipofosfatemia AR tipo 1 (241520)
	FGF23 (605380)	Hipofosfatemia AR tipo 2 (613312) Displasia osteoglofônica (166250) Síndrome de McCune-Albright / displasia fibrosa (174800) Síndrome do nevo epidérmico (162900) Raquitismo hipofosfatêmico com hiperparatireoidismo (612089)
	KL (604824)	
Adquirido		Osteomalacia Acidose tubular renal (tipo 1) distal Síndrome de Fanconi Neurofibromatose

Os números entre parênteses referem-se ao número do catálogo *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM).

O TmP/TFG mais alto é visto na infância, sendo mediado, na acromegalia, por meio do fator 1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). O TmP/TFG aumenta na tireotoxicose e diminui com o uso de corticosteroides.

O aumento do fosfato plasmático visto após a menopausa é eliminado pela terapia de reposição de estrógeno. Há pouca evidência de que a 1,25(OH)₂D afeta acentuadamente o manejo do fosfato renal. A calcitonina, administrada em doses farmacológicas, diminui agudamente o TmP/TFG. Em geral, a acidose (seja respiratória ou metabólica) reduz a reabsorção tubular renal de fosfato, enquanto a alcalose tem efeito oposto. O próprio cálcio pode afetar o transporte de fosfato nos rins. Em sujeitos saudáveis, isto é difícil de demonstrar em vista das alterações concomitantes do PTH, mas a infusão de cálcio em sujeitos hipoparatireoidees acabará por aumentar as perdas urinárias de fosfato e reduzir o fosfato plasmático pela redução de TmP/TFG.

Várias medicações podem induzir alterações de TmP/TFG. Em geral, essas alterações são pequenas, sendo as exceções os glicocorticoides e a acetazolamida, que reduzem o TmP/TFG, e o bifosfonato, etidronato que, quando administrado em doses de 10 mg/kg, causa um aumento dose-dependente em TmP/TFG e fosfato plasmático.

O manejo do fosfato renal também pode ser afetado por alterações hemodinâmicas. Pacientes com um só rim (p. ex., os receptores de transplante ou doadores vivos de rim) têm alta carga filtrada por néfron e baixo TmP/TFG como forma de adaptação. A fosfatúria também acompanha a natriurese que segue a carga de volume, diabetes mal controlado ou uso de

diurético, porque o transporte do fosfato renal está relacionado ao transporte de sódio. O hormônio paratireoide é necessário para a total expressão desse fenômeno.

Distúrbios do metabolismo de fosfato renal. Existem muitas condições que compartilham como característica central uma combinação de TmP/TFG baixo, hiperfosfatúria, hipofosfatemia e osteomalacia: o defeito pode ser herdado ou adquirido. As manifestações clínicas dependem da gravidade do extravasamento de fosfato renal, grau de resposta da enzima 1α -hidroxilase à hipofosfatemia resultante, idade de início e defeitos associados. Em alguns casos (p. ex., em alguns pacientes com hipercalciúria idiopática), o defeito primário parece ser TmP/TFG baixo com modesta hipofosfatemia e, em resposta a isso, há um aumento apropriado na produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A absorção intestinal de cálcio e fosfato está aumentada e o cálcio extra absorvido aparece na urina, predispondo a cálculos renais.

Existem várias síndromes de hiperfosfatúria e hipofosfatemia, acompanhadas de concentrações inadequadamente baixas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e osteomalacia, incluindo raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR), raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH) e osteomalacia oncogênica (OOM) (Tabela 6.7). Na maioria dos casos, uma anormalidade no metabolismo FGF23 é subjacente ao fenótipo.

Osteomalacia oncogênica é uma síndrome paraneoplásica, na qual tumores de origem mesenquimal elaboram e secretam quantidades excessivas de FGF23, e possivelmente outras fosfatoninas, como MEPE ou proteína 4 Frizzled relacionada A detecção e a remoção do tumor reduz as concentrações de FGF23 e corrige o fenótipo bioquímico e esquelético. No raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante, os indivíduos afetados apresentam uma mutação no gene codificador de FGF23, que torna a proteína toda resistente à proteólise normal (de inativação). Os pacientes com hipofosfatemia ligada ao X são portadores de uma mutação no gene *PHEX* (gene regulador de fosfato com homologias com endopeptidases no cromossomo X), que codifica uma endopeptidase que supostamente sequestra e estabiliza uma proteína de matriz óssea estimuladora de FGF23 secretada. A inativação de *PHEX* permite o acúmulo da proteína estimuladora de FGF23 ligada à matriz e um aumento local, e depois na produção sistêmica de FGF23. Atualmente, é incerto se a endopeptidase *PHEX* também inativa o FGF23 *in vivo*, mas acredita-se que isto seja improvável.

Nessas três síndromes fosfatúricas, concentrações circulantes de FGF23 estão tipicamente elevadas. As concentrações circulantes de FGF23 também podem estar elevadas nos pacientes com displasia fibrosa poliostótica/síndrome de McCune-Albright (causada por mutações somáticas ativadoras em *GNAS1*), e em 50% desses ocorre perda renal de fosfato. Duas condições autossômicas recessivas estão associadas à hipofosfatemia dependente de FGF23. No raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo tipo 1 (ARHR), mutações inativadoras de *DMP1*, que codifica uma proteína no osteócito que restringe a produção de FGF23, produzem um fenótipo similar ao do ADHR. Mutações inativadoras de *ENPP1*, que codifica uma enzima importante na regulação da deposição de hidroxapatita, causam raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo tipo 2. Esta é uma síndrome rara de calcificação arterial generalizada da infância e, nos que sobrevivem até a vida adulta, de hipofosfatemia dependente de FGF23.

A condição recessiva herdada, o raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria, é causada pela inativação de mutações no gene *SLC34A3*, que codifica o transportador NaPi-2c . Nesse distúrbio hipofosfatêmico, que não é mediado por FGF23, a hipofosfatemia crônica é acompanhada de um incremento apropriado na atividade da 1α -hidroxilase e plasma $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Em alguns pacientes, o fenótipo mais leve de hipofosfatemia com nefrolitíase e osteopenia foi associado a mutações em NaPi-2a . As doenças ósseas, associadas à hipofosfatemia, são discutidas no Capítulo 31.

Concentrações plasmáticas de fosfato

Ocorrem alterações acentuadas relacionadas ao envelhecimento no fosfato plasmático, sendo vistas as maiores concentrações no início da infância, quando a velocidade de crescimento é maior. Ao longo da infância e adolescência, as concentrações plasmáticas de fosfato permanecem mais altas do que nos adultos. Na vida adulta, observa-se um declínio nas concentrações plasmáticas de fosfato em jejum em homens após os 40 anos de idade. Em mulheres, há pouca alteração, mas um pequeno incremento ($\sim 0,07$ mmol/L) ocorre após a menopausa. O fosfato plasmático não se altera durante a gravidez, mas aumenta durante a lactação. As alterações plasmáticas no fosfato relacionadas ao envelhecimento e à lactação são mediadas por mudanças em TmP/TFG (Tabela 6.8).

TABELA 6.8 Concentrações de fosfato plasmático de acordo com idade e sexo

Idade	Sexo	Varição de referência para fosfato plasmático (mmol/L)
Último trimestre <i>in utero</i>	M, F	0,8–1,4
1 dia	M, F	1–2,6
1 dia–1 mês	M, F	1,8–3,2

1–12 meses	M, F	1,4–2,1
1–14 anos	M, F	1,2–1,7
14–18 anos	M, F ^a	1–1,6
18–45 anos	M, F	0,8–1,4
>45 anos	F	0,8–1,4
>45 anos	M	0,7–1,2
Lactação	F	1,1–1,5

^aOcorre declínio nas concentrações no fosfato plasmático dos valores para adolescentes para os de adultos, em média, dois anos antes em meninas do que em meninos. As concentrações adultas são alcançadas aos 15 anos em meninas e aos 17 anos em meninos. Isto está em paralelo com o início e término precoce do estirão de crescimento em meninas.

Ocorre acentuada variação diurna no fosfato plasmático. Durante o dia, as concentrações são substancialmente mais altas no meio da tarde do que no início da manhã e há um segundo pico nas primeiras horas da manhã (Fig. 6.4). Esse pico do início da manhã é atenuado com o envelhecimento. O fosfato plasmático eleva-se após a alimentação e cai subsequentemente à medida que o fosfato entra nas células ou é excretado. A queda do fosfato plasmático após uma refeição em parte é atribuível à estimulação insulínica dependente da glicólise, que aumenta a utilização de fosfato intracelular.

Hiperfosfatemia

As principais causas de hiperfosfatemia estão listadas no Quadro 6.6. A hiperfosfatemia pode subir após um aumento na entrada de fosfato no sangue ou excreção diminuída. A última pode resultar da redução da TFG ou de TmP/TFG elevado. As condições em que há elevação de TmP/TFG geralmente causam modesta hiperfosfatemia (fosfato plasmático de 1,4 a 2,4 mmol/L). A calcinose tumoral em sujeitos não urêmicos é um distúrbio raro de herança recessiva associado a alto TmP/TFG, concentrações elevadas de 1,25 (OH)D₂ e hiperfosfatemia; um fenótipo bioquímico que é a imagem refletida do raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. É causada com mais frequência por mutações inativadoras no gene *GALNT3*. *GALNT3* codifica a glicosiltransferase conhecida como ppGalNac-T3. Esta enzima O-glicosila o local de reconhecimento da pró-proteína convertase tipo subtilisina na proteína FGF23, protegendo, assim, o FGF23 da clivagem proteolítica e permitindo a secreção de FGF23 intacto. Na ausência dessa enzima, a maior parte de FGF23 é processada em fragmentos inativos antes da secreção, levando a concentrações circulantes baixas ou indetectáveis de FGF23 biologicamente ativo. A calcinose tumoral pode também resultar de mutações nos genes que codificam FGF23 ou *klotho*, levando à secreção prejudicada de FGF23, assim como à resistência às ações de FGF23, respectivamente. Uma característica da calcinose tumoral é a presença de grandes massas periarticulares calcificadas, que estão sujeitas ao colapso e à inflamação crônica.

QUADRO 6.6

Causas de hiperfosfatemia

Pseudo-hiperfosfatemia

- Amostra hemolisada
- Mieloma
- Separação retardada de hemácias

Aumento da entrada de fosfato

- Fosfato intravenoso
- Fosfato retal

Desvio do líquido intracelular para o extracelular

- Morte celular
 - Síndrome lise tumoral
 - Rabdomiólise
 - Hiperpirexia maligna
 - Intermiação

Diminuição da excreção de fosfato

- TFG reduzida
 - Lesão renal aguda
 - Doença renal crônica
- Aumento de TmP/GFR
 - Fisiológico (infância normal, lactação, recuperação de deficiência de vitamina D)
 - Patológico (PTH reduzido ou resistência ao PTH), toxicidade por vitamina D, tireotoxicose, acromegalia, etidronato, calcinose tumoral (condições genéticas, veja o texto)

O comprometimento renal, seja agudo ou crônico, pode causar hiperfosfatemia, mas isto não ocorre normalmente até que ocorra queda da TFG abaixo de 30 mL/min. À medida que a função renal se deteriora mais, o fosfato plasmático sobe agudamente, podendo chegar a 6 mmol/L na insuficiência renal estabelecida. Outras anormalidades do metabolismo de fosfato que se apresentam precocemente no curso de uma doença renal crônica são importantes na etiologia do hiperparatireoidismo e são discutidas em mais profundidade no [Capítulo 31](#).

A dieta raramente contém fosfato suficiente para causar significativa hiperfosfatemia pós-prandial, mas pode ocorrer excessiva entrada de fosfato com o uso de sais de fosfato intravenosos ou enemas de fosfato. Os últimos são particularmente passíveis de ocorrer com crianças, a não ser que a dose de fosfato no enema seja reduzida. A morte celular maciça com liberação de fosfato intracelular pode causar hiperfosfatemia. Exemplos da última incluem rabdomiólise e síndrome de lise tumoral, vista, por exemplo, após o início de quimioterapia em leucemia da infância. Deve-se ressaltar que, assim como na hipercalcemia, uma entrada maior de fosfato na circulação tem probabilidade muito maior de causar hiperfosfatemia grave, se houver comprometimento renal coexistente e, portanto, capacidade reduzida de excretar fosfato. Este é geralmente o caso em pacientes em estado grave.

O fosfato plasmático pode ser elevado artificialmente (em ~30%) em amostras muito hemolisadas ou se a separação das hemácias for retardada. A pseudo-hiperfosfatemia também foi descrita com certos métodos de ensaio cromogênico de análise automatizada em pacientes com paraproteinemia ou hipertrigliceridemia.

Consequências da hiperfosfatemia

Não há sintomas específicos diretamente atribuíveis à hiperfosfatemia. Porém, quando o produto das concentrações de cálcio e fosfato no sangue exceder o produto da solubilidade (aproximadamente $4,85 \times 10^{-6}$ unidades molares), ocorre calcificação (metastática) de tecido mole. Isto é visto com mais frequência na doença renal crônica, quando ocorre calcificação nos vasos sanguíneos, pele, coração, pulmões, rins, conjuntivas e em torno das articulações. A calcificação intersticial dos rins é de particular importância, uma vez que prejudica mais a função renal e reduz a capacidade de excretar cargas de fosfato. Acredita-se que a deposição de sais de fosfato de cálcio na pele contribua para o prurido da uremia crônica, um sintoma que pode melhorar com um controle melhor da hiperfosfatemia. A síndrome de ulceração isquêmica progressiva da pele (calcifilaxia) em pacientes com insuficiência renal estabelecida também é atribuído à deposição de fosfato de cálcio. Nessa síndrome, as úlceras disseminam-se rapidamente com infecção secundária dos tecidos necróticos. Histologicamente, ocorrem calcificação e trombose arterial e arteriolar extensas. Essas lesões não respondem à terapia local, mas se curam após a paratireoidectomia (que reduz agudamente o produto [cálcio] \times [fosfato]). A paratireoidectomia urgente é indicada nessa condição.

Se o fosfato plasmático elevar-se agudamente, então há queda das concentrações plasmáticas de cálcio pela ação de um efeito de massa; isto é visto, por exemplo, na síndrome de lise tumoral e na administração retal ou intravenosa de fosfato. Esta foi a base do primeiro uso de fosfato intravenoso no tratamento de hipercalcemia maligna. Entretanto, os perigos da calcificação do tecido mole induzida por esse tratamento superam qualquer benefício.

Abordagem diagnóstica à hiperfosfatemia

O histórico clínico deve revelar excessivo suprimento de fosfato exógeno (intravenoso ou retal). A morte celular maciça, por exemplo, na rabdomiólise ou na síndrome de tumoral, também deve estar evidente pelo quadro clínico. A rabdomiólise pode ser confirmada pela medição da atividade da creatina quinase sérica.

A excreção diminuída de fosfato devido a um comprometimento renal grave é evidente por medição da creatinina plasmática. O método mais conveniente de detectar as alterações em TmP/TFG é usar o nomograma de Walton e Bijvoet (Apêndice 6.4, a seguir). Outras medidas da depuração de fosfato urinário têm falhas teóricas comparadas com TmP/TFG. Na interpretação do resultado, é importante lembrar as alterações normais relacionadas ao envelhecimento nesse índice. Não tem valor para o diagnóstico medir a excreção de fosfato na urina de 24 horas que, em condições de estado estável, reflete o produto do conteúdo de fosfato dietético e absorção fracional de fosfato.

Abordagem terapêutica à hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia devido à elevação de TmP/TFG raramente é alta o suficiente para exigir ação específica. Porém, o controle de fosfato é importante em pacientes com insuficiência renal estabelecida para limitar o dano metastático e a calcificação vascular assim como para controlar o desenvolvimento de hiperparatireoidismo. Há vários sais de alumínio, magnésio e cálcio que, quando administrados por via oral, ligam o fósforo no intestino e limitam sua absorção. O hidróxido de alumínio é o mais eficaz desses agentes, mas quantidades significativas de alumínio, que têm efeitos tóxicos sobre o osso, podem ser absorvidas. Ligantes de fosfato à base de cálcio (como o acetato de cálcio ou carbonato de cálcio) geralmente são usados em

preferência aos sais de alumínio. Porém, os ligantes de fosfato à base de cálcio tendem a agravar a hipercalcemia nos pacientes em diálise, e foram ligados a resultados vasculares adversos, assim o uso dos agentes de ligação ao fosfato livre de cálcio, como carbonato de lantânio e cloridrato de sevelamer é crescente. Em pacientes em diálise, um controle inadequado de fosfato pode-se dever a uma série de fatores ([Quadro 31.6](#)).

A lesão renal aguda pode complicar a síndrome de lise tumoral e é atribuível ao fosfato e urato liberados das células. A manutenção da diurese salina ativa no momento em que a quimioterapia é iniciada reduz o risco de desenvolvimento de lesão renal aguda.

Hipofosfatemia

Mecanismos

A hipofosfatemia pode surgir por meio de qualquer um de três mecanismos, ou de qualquer combinação deles:

- absorção inadequada de fosfato do intestino
- alterações do fosfato do líquido extracelular nas células
- perdas anormais de fosfato urinário ([Tabela 6.9](#)).

Como indicado anteriormente, é muito raro que a dieta seja tão inadequada em fosfato que, por si só, pode causar hipofosfatemia. Porém, a desnutrição crônica pode resultar em um déficit de fosfato corporal de tal forma, quando ocorrem condições em que há alteração de fosfato do compartimento extracelular para o intracelular, tal como durante a realimentação, pode-se desenvolver hipofosfatemia profunda. O fosfato dietético inadequado pode, assim, ser um fator predisponente, e não uma causa direta, de hipofosfatemia. A hipofosfatemia clinicamente significativa devido ao uso de antiácidos ligantes de fosfato foi descrita, mas isto é raro atualmente pela disponibilidade de terapias alternativas para doença ulcerosa péptica.

TABELA 6.9 Mecanismos subjacentes às causas comuns de hipofosfatemia

Etiologia da hipofosfatemia	↑ <i>Captação celular</i>		↓ <i>Entrada gastrintestinal</i>		↑ <i>Perda urinária</i>	
	Alcalose respiratória	Realimentação Músculo	Ingestão inadequada	Má absorção	TmP/ TFG	
Hiperparatireoidismo primário					•	Fosfato plasmático tipicamente 0,35 – 0,80 mmol/L
Deficiência de vitamina D com hiperparatireoidismo secundário			•	•	•	
Pós-transplante renal					•	
Raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalacia				(•) ^a	•	
Consumo de antiácido				•	•	
Sepse, queimaduras	•		•	•		
Alcoolismo			•		•	
Simpatomiméticos (p. ex., β-agonistas)			•			
Envenenamento por salicilato	•					
Crise asmática precoce	•		(•) ^b			
Álcool – abstinência	•	•	•			
Cetoacidose diabética – recuperação		•			(•) ^c	Fosfato plasmático pode ser < 0.35 mmol/L
Hiperalimentação		•	•			
Insuficiência hepática	•	•	•	•		
Corrida de longa distância			•			

^aA contribuição da má absorção de fosfato depende da resposta da 1,25(OH)₂D à hipofosfatemia.

^bDevido ao uso de β-agonista.

^cFosfatúria associada à glicosúria.

A hipofosfatemia pode resultar de desvio agudo de fosfato para dentro das células. Menos de 1% do fosfato total corporal está no espaço extracelular, assim pequenos desvios de não mais de 6 ou 7 mmol podem induzir alterações significativas nas concentrações plasmáticas de fosfato. Se isto ocorrer sem depleção de fosfato intracelular anterior, então a condição geralmente é benigna e autolimitante. As condições encontradas com mais frequência nesse fenômeno ocorre são as que seguem.

- *Síndrome da realimentação.* A provisão de suficientes calorias, proteína e outros nutrientes a pacientes desnutridos permite a acreção acelerada do tecido. A captação e utilização celular de fosfato aumenta, inicialmente para fins de

fosforilação de glicose e frutose, bem como a síntese de ATP. Quando quantidades insuficientes de fosfato são fornecidas, ocorre um estado agudo de grave hipofosfatemia, com depleção do fosfato intracelular. As consequências clínicas e metabólicas podem ser sérias. Exemplos de situações nas quais esse mecanismo pode operar, incluem o tratamento de cetoacidose diabética e durante a nutrição parenteral.

- *Alcalose respiratória.* A hiperventilação de qualquer causa reduzirá o conteúdo de dióxido de carbono no sangue e nas células. A concentração intracelular de íons hidrogênio cai, ativando a enzima fosfofrutoquinase, o que, por sua vez, acelera a fosforilação da glicose. O fosfato é captado rapidamente do plasma e resulta em hipofosfatemia. Os exemplos de situações clínicas nas quais esse mecanismo pode ocorrer incluem insuficiência hepática, queimaduras graves, envenenamento por salicilato, cetoacidose alcoólica abstinência de álcool e sepse. A hiperventilação nessas situações pode ser o resultado de efeitos metabólicos diretos ou simplesmente medo e dor. É comumente observada em pacientes hospitalizados, mas é tipicamente leve e transitória e não requer tratamento específico; a correção da causa de base da hiperventilação também corrige a hipofosfatemia.
- *Maior captação no músculo.* O exercício intenso prolongado pode aumentar a captação de fosfato no músculo na tentativa de repor as reservas de creatina fosfato. Isto tem causado profunda hipofosfatemia em maratonistas.

A perda aumentada de fosfato urinário normalmente é um fenômeno crônico resultante de baixo TmP/TFG e dá origem a hipofosfatemia moderada e osteomalacia (descrito anteriormente e no [Cap. 31](#)). No diabetes não controlado, a diurese osmótica causa perda de fosfato na urina, e isto contribui para a ocorrência de hipofosfatemia depois de iniciada a terapia insulínica. A redução em TmP/TFG também contribui para a hipofosfatemia que pode ocorrer em caso de *overdose* de paracetamol, mesmo na ausência de significativo dano hepático. A redução de TmP/TFG, junto com outras anormalidades de outra função tubular renal, pode ser vista em pacientes com grave dependência alcoólica. É revertida na abstinência.

Consequências da hipofosfatemia

A hipofosfatemia leve a moderada (0,35 a 0,80 mmol/L no adulto) não é prejudicial a curto prazo, mas se for crônica pode induzir osteomalacia. Quando as concentrações plasmáticas de fosfato caírem abaixo de 0,35 mmol/L, pode-se desenvolver a síndrome de deficiência aguda de fosfato. As principais manifestações estão listadas na [Tabela 6.10](#).

TABELA 6.10 Síndrome de deficiência aguda de fosfato

Sistema afetado	Mecanismo/local	Consequência clínica
Sistema hematopoiético	↓2,3-DPG nas hemácias, reduzida liberação de O ₂ para os tecidos periféricos	Hipóxia tecidual
	↑fragilidade das hemácias	Hemólise (fosfato plasmático < 0,1 mmol/L)
	Função anormal do leucócito	↓resistência à infecção
	Função plaquetária anormal	↓sobrevivência plaquetária, coagulação anormal
Músculo estriado	↓contratilidade do diafragma, coração, músculos esqueléticos	Insuficiência respiratória ↓trabalho por acidente vascular encefálico Rigidez, fraqueza, debilidade
	Rabdomiólise	Dor e fraqueza muscular ↑creatina quinase plasmática
Sistema nervoso	Cérebro	Letargia, confusão, irritabilidade, disartria, tremor, convulsões, coma
	Nervos periféricos ↓ velocidade de condução	Parestesia
Gastrintestinal	Músculo liso	Atonia gástrica, íleo

Abordagem diagnóstica à hipofosfatemia

A síndrome da deficiência aguda de fosfato geralmente surge em pacientes em estado crítico de outras causas, e os sintomas da deficiência de fosfato podem simular características dessas doenças. Exemplos disso incluem a deterioração da função mental simulando encefalopatia no paciente com insuficiência hepática, assim como o tremor e a irritabilidade que simulam sintomas de abstinência de álcool. A detecção de grave deficiência de fosfato depende, assim, da previsão das circunstâncias em que podem ocorrer e necessitam de confirmação laboratorial. Nessas circunstâncias, a medição de fosfato plasmático normalmente é suficiente, mas avaliações de ingestão dietética recente do fosfato intravenoso também podem ser úteis. Em todos os pacientes com hipofosfatemia aguda grave, o fosfato desaparece da urina, assim pouca informação pode ser adquirida com essa medição.

No caso de hipofosfatemia crônica causando osteomalacia, a investigação crítica é a determinação de TmP/TFG. Um TmP/TFG inadequadamente baixo deve incentivar a avaliação para uma das causas da perda de fosfato renal, discutida em

distúrbios do metabolismo de fosfato renal (p. 113). Medições das concentrações séricas de FGF23 podem ser úteis para a identificação de causas de hipofosfatemia dependente de FGF23. O desenvolvimento de imunoenaios de FGF23 é contínuo; há um ensaio que mede peptídeo inteiro somente e o ensaio com C-terminal que reconhece tanto o C-terminal inteiro quanto o fragmento clivado.

A ressonância magnética nuclear é usada para detectar alterações do metabolismo intracelular de fosfato e provou que é particularmente valiosa na pesquisa das doenças musculares. Mas a técnica geralmente não está disponível na prática clínica. Testes isotópicos da absorção intestinal de fosfato também foram usados na pesquisa, mas têm pouca aplicação clínica prática.

Abordagem terapêutica à hipofosfatemia

A hipofosfatemia aguda, leve a moderada, secundária à redistribuição (fosfato plasmático de 0,35 a 0,80 mmol/L em adultos) geralmente é transitória e não requer tratamento específico. A hipofosfatemia grave (<0,35 mmol/L) ocorre somente quando houve perda cumulativa líquida de aproximadamente 100 mmol de fosfato. Os sintomas de hipofosfatemia aparecem quando as perdas líquidas chegam a aproximadamente 300 mmol. No entanto, o déficit de fosfato corporal total não pode ser previsto de maneira confiável a partir da concentração plasmática de fosfato.

O tratamento pode ser ministrado por via oral na forma de sódio ou hidrogenofosfato de potássio (100 mmol de fosfato ao dia em doses divididas por uma semana), porém muitas vezes em pacientes em estado grave, é necessária a reposição intravenosa, particularmente nos indivíduos com hipofosfatemia sintomática aguda. A terapia intravenosa pode ser realizada com segurança, usando-se fosfato de potássio monobásico (KH₂PO₄) na dose de 50 a 100 µmol/kg de peso corporal em metade da solução salina normal por infusão contínua durante 12 horas. Isto pode ser repetido a cada 12 horas com monitoramento do cálcio plasmático, fosfato e potássio. A administração intravenosa pode ser interrompida quando o fosfato plasmático subiu acima do divisor de águas sintomático de 0,35 mmol/L, assumindo-se que o restante do déficit possa ser repostado por via oral.

A prevenção é apropriada para os pacientes em risco. Por exemplo, muitos pacientes que recebem nutrição parenteral requerem cerca de 0,5 mmol de fosfato/kg de peso corporal/24h, e ocasionalmente mais. Os pacientes alcoólicos desnutridos que recebem glicose intravenosa também devem receber suplementação de fosfato.

As complicações da administração intravenosa de fosfato incluem hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperpotassemia e acidose. O fosfato oral é um laxativo que pode induzir diarreia.

METABOLISMO DE MAGNÉSIO

A maior parte do magnésio está na fase mineral do osso ou dentro das células dos tecidos moles. Depois do potássio, é o mais abundante cátion intracelular. Dentro das células, o magnésio é um cofator em mais de 300 reações enzimáticas, envolvendo metabolismo de energia, controle de vários canais de cálcio e potássio, estabilização da membrana e excitabilidade neuromuscular, proteína e síntese de ácido nucleico e fosforilação oxidativa. É de particular importância nos processos envolvendo a formação e utilização de ATP. Todas as reações enzimáticas envolvendo ATP têm absoluta necessidade de magnésio. Menos de 0,5% do magnésio corporal total está presente no plasma, embora, para fins práticos, medições de magnésio ionizado ou total no plasma tenham uso amplo somente em métodos para determinar o estado de magnésio. Porém, tais medições podem não refletir com acurácia todo o estado de magnésio corporal. A distribuição corporal de magnésio no adulto está resumida na [Tabela 6.11](#). O conteúdo de magnésio em bebês é inferior daquele em adultos (aproximadamente 10 mmol/kg de peso corporal, comparado com 16 mmol/kg de peso corporal em adultos).

TABELA 6.11 Conteúdo e distribuição de magnésio em adulto típico de 70 kg

	Total (mmol)	Concentração
Osso	600	100 mmol/kg/ kg de peso seco
Intracelular		
Tecidos moles	500	12– 18 mmol/kg
Hemácias	5,5	2,7 mmol/L
LEC		
Fluido intersticial	7,0	0,7 mmol/L
Plasma	2,5	0,8 – 1,0 mmol/L
Ionizado	1,5	0,5 – 0,6 mmol/L

Magnésio plasmático

No plasma, aproximadamente 60% do magnésio total encontra-se na forma ionizada e aproximadamente 15% complexado (com fosfato, citrato ou bicarbonato), estando o remanescente (~25%) ligado à proteína, principalmente à albumina. As concentrações plasmáticas de magnésio podem ser ajustadas para a concentração de albumina pela fórmula: $Mg_c^{2+} = Mg_T^{2+} + 0,005 (40 - Alb)$; em que Mg_c^{2+} é o valor corrigido e Mg_T^{2+} é o valor total medido. Frações de magnésio ionizado e complexado são ultrafiltráveis. A precisa distribuição de magnésio nas várias frações plasmáticas podem, como no caso de cálcio, ser alterada por alterações nas concentrações de proteína e íons hidrogênio. As concentrações plasmáticas de magnésio não mostram quaisquer alterações importantes com o envelhecimento ou entre os sexos, além de um pequeno incremento na menopausa de aproximadamente 0,06 mmol/L. O magnésio plasmático cai até as concentrações pré-menopausa com reposição de estrógeno da mesma forma que ocorre com o cálcio.

Homeostase do magnésio

O magnésio está amplamente distribuído nos alimentos. Sendo o íon mineral da clorofila, os vegetais verdes são uma fonte importante. As ingestões diárias variam de 6 a 20 mmol, com a média de aproximadamente 12 mmol. A água dura contém uma quantidade apreciável de magnésio solúvel (até 5 mmol/L), que pode estar mais disponível do que parte do magnésio intracelular em determinados alimentos. O processamento alimentar pode remover grande parte do magnésio dos cereais e alimentos com carboidratos. A ampla variação de referência para a excreção de magnésio urinário em 24 h (2,0 a 7,5 mmol) reflete principalmente as diferentes ingestões de magnésio.

Da ingestão dietética típica de 12 mmol, 6 mmol são absorvidos, principalmente no intestino delgado. Há dois sistemas distintos de transporte. Um deles, um transporte ativo, é saturado em baixas concentrações intraluminais; o outro é um mecanismo de difusão passivo que absorve uma fração constante (~7%) do magnésio ingerido. Algum magnésio pode ser absorvido do intestino grosso, como é demonstrado pela ocorrência de hipermagnesemia após o uso de enemas contendo magnésio. Cerca de 2 mmol de magnésio é secretado no intestino, assim a absorção intestinal líquida diária é de cerca de 4 mmol, que é contrabalançada pela excreção dessa quantidade na urina.

Aproximadamente 75% do magnésio plasmático total é filtrado através dos glomérulos. Deste, por volta de 20% são reabsorvidos nos túbulos proximais por meio de absorção paracelular. A maioria do magnésio ultrafiltrável (~65%) é reabsorvida no ramo ascendente cortical grosso da alça de Henle. Este é um processo paracelular passivo, impulsionado por uma gradiente de voltagem transepitelial positivo e mediado por uma via estreita de Mg^{2+} , que envolve as moléculas claudin-16 e claudin-19.

Os túbulos torcidos distais regulam a excreção final de magnésio urinário por meio de reabsorção transcelular ativa de Mg^{2+} (~5% a 10% de magnésio ultrafiltrável). A reabsorção ativa de magnésio é um processo de múltiplas etapas. Um potencial de membrana negativo, mantido pelo canal de K^+ controlado por voltagem Kv1.1 provê uma força motriz para o transporte de Mg^{2+} através do canal epitelial apical, TRPM6 (o canal de cátion receptor potencial transitório M6). O fator de crescimento epidérmico regula o transporte ativo de Mg^{2+} através de TRPM6 de maneira parácrina/autócrina. A Na^+, K^+ -ATPase situada na membrana basolateral gera um potencial de membrana local negativo, ajudando a impulsionar o Mg^{2+} através do canal TRPM6 na membrana basolateral. O fator de transcrição HNF1 β (fator 1 β nuclear de hepatócito) afeta a expressão da proteína regulatória subunidade γ que liga e modula Na^+K^+ -ATPase. Há um provável mecanismo ativo de extrusão, ou via bomba de Mg^{2+} ou trocador de Na^+-Mg^{2+} , sendo a proteína transmembrana CNNM2 (ciclina M2) um provável candidato.

Não há uma significativa reabsorção nos ductos coletores. Entre 3 e 5% do magnésio filtrado finalmente aparece na urina. O rim tem limite máximo para a reabsorção tubular ($TmMg$), acima do qual todo o magnésio ultrafiltrável é excretado. Calcular a $TmMg$ ou a excreção fracional urinária de magnésio por experimentos de infusão de magnésio pode ser útil na caracterização de distúrbios hipomagnesêmicos genéticos.

A depuração de magnésio renal é aumentada por diuréticos osmóticos, diuréticos de alça e tiazídicos. Os rins do recém-nascido prematuro diferem dos rins de adultos já que os túbulos proximais podem reabsorver até 70% do magnésio ultrafiltrável.

Existem mecanismos homeostáticos claros para regular o estado de magnésio, embora o “sensor” de magnésio não tenha sido caracterizado. Os rins parecem ser os órgãos primordiais na regulação fina da homeostase de magnésio. Em temas de privação de magnésio, os rins podem reduzir a excreção desse para abaixo de 1 mmol/24 h. Também há adaptação intestinal, com uma proporção mais alta de magnésio dietético absorvido (até 75%) quando a dieta está deficiente em magnésio, porém está mais baixo (abaixo de 25%) quando a carga é maior. A absorção intestinal de magnésio pode ser inibida por agentes de ligação, como fosfato de celulose. A eliminação fecal de magnésio é normalmente abaixo de 15 mmol/24 h.

O magnésio parece regular a secreção do paratormônio de maneira similar à do cálcio, mas tem apenas metade ou um terço de sua potência. Portanto, a secreção de paratormônio é estimulada por modesta hipomagnesemia e suprimida pela

hipermagnesemia. Paradoxalmente, a hipomagnesemia profunda realmente inibe a secreção de paratormônio. Embora o PTH possa aumentar a reabsorção tubular renal de magnésio, provavelmente ele tem pouca importância na regulação geral do metabolismo de magnésio.

As perdas de magnésio pelo suor podem ser grandes. Em altas temperaturas, 10 a 15% da eliminação total de magnésio pode ser encontrada no suor. Os fluxos típicos de magnésio no adulto são ilustrados na [Figura 6.8](#). O conteúdo de magnésio no leite materno é por volta de 1,6 mmol/L, e a mulher em aleitamento pode perder até 1,2 mmol/24h por essa via.

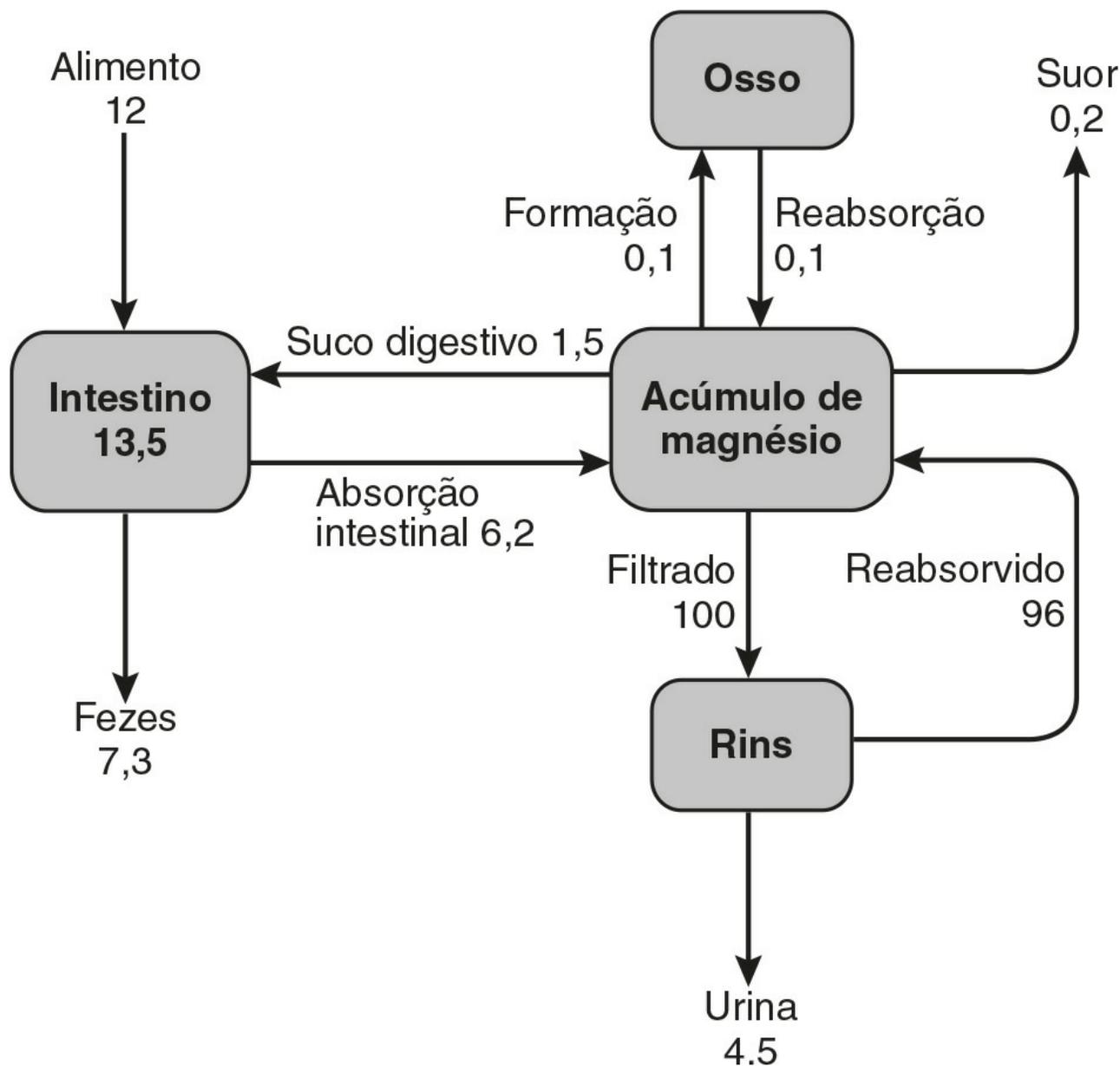


FIGURA 6.8 ■ Fluxos representativos (mmol/24 h) em um adulto saudável (70 kg de peso corporal) para magnésio. As trocas com tecidos moles não estão ilustradas neste diagrama. (Modificada de Wilkinson R. Absorption of calcium, phosphorus and magnesium. In: Nordin B E C (ed). Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976, com permissão).

Hipomagnesemia

Causas

A hipomagnesemia pode surgir por meio da absorção (ou ingestão) inadequada, por perdas urinárias ou gastrintestinais excessivas, ou pela redistribuição de magnésio a partir dos locais extracelulares para intracelulares. Hipomagnesemia em adultos geralmente é uma condição adquirida, cujas principais causas estão listadas no [Quadro 6.7](#). É importante reconhecer que vários fármacos podem causar hipomagnesemia sintomática, e que a retirada da medicação envolvida resolverá o problema. A maioria dos fármacos associados à hipomagnesemia afeta a reabsorção tubular renal de magnésio. As exceções são os inibidores da bomba de prótons (IPP), que provavelmente afetam o transporte intestinal ou aumentam a perda intestinal. Este é um efeito de classe e ocorrerá recidiva da hipomagnesemia se um segundo IPP substituir o primeiro. Em adultos, a

hipomagnesemia sintomática grave (<0,35 mmol/L) é vista em pacientes que recebem quimioterapia à base de platina ou tomam inibidores da bomba de prótons, ou que estão muito enfermos em unidades de terapia intensiva.

QUADRO 6.7

Causas adquiridas de hipomagnesemia

Ingestão inadequada

- Alcoolismo
- Desnutrição proteico-calórica
- Infusão prolongada ou ingestão de soluções ou dieta baixas em Mg

Má absorção

- Doença inflamatória intestinal
- Tratamento com inibidor de bomba de próton (pode ser perda intestinal excessiva em vez de má absorção)^a
- Enteropatia por glúten
- Desvio intestinal
- Enterite por radiação

Disfunção tubular renal

- Alcoolismo
- Hiperaldosteronismo
- Hiperparatireoidismo
- Pós-obstrução renal
- Pós-transplante renal
- Medicamentos nefrotóxicos (anfotericina^a, cisplatina^a, ciclosporina^a, cetuximabe, ampicilina, gentamicina, laxativos, pentamidina, tobramicina, tacrolimo e carboplatina)
- Depleção de potássio
- Diuréticos (não poupadores de potássio)
- Diurese osmótica

Desvio intracelular

- Pós-infarto do miocárdio
- Pós-paratireoidectomia
- Recuperação de cetoacidose diabética
- Recuperação de inanição (síndrome da realimentação)
- Pancreatite aguda

^aAs causas mais comuns de hipomagnesemia grave induzida por fármacos.

Há numerosos distúrbios familiares (afetando predominantemente o manejo do magnésio tubular renal) que ajudaram na compreensão da homeostase de magnésio (Tabela 6.12). As formas de herança recessiva tendem a ser mais graves e se apresentam na lactância ou infância. As formas de herança dominante tendem a ser mais leves (embora a hipomagnesemia possa ser grave com mutações *KCNA1*, o cálcio plasmático em geral não é afetado).

TABELA 6.12 Causas genéticas de hipomagnesemia

Distúrbio	Herança OMIM ^a	Lócus de herança	Gene	Proteína mutada	Mecanismo	Fenótipo
Hipomagnesemia 1 (HOMG1)	602014	AR 9q21	TRPM6	canal de cátion receptor potencial transitório M6	Absorção reduzida de Mg do túbulo contorcido distal e absorção intestinal de Mg prejudicada	Convulsões neonatais, tetania
Hipomagnesemia 2 (HOMG2)	154020	AD 11 q23	FXDY2	Subunidade γ Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase	Absorção reduzida de Mg do túbulo contorcido distal	Hipocalciúria geralmente assintomática
Hipomagnesemia 3 (HOMG3)	248250	AR 3q27	CLDN16	Paracelina-1 (Claudin-16)	Absorção paracelular reduzida de Mg (e de Ca) do ramo ascendente grosso	Convulsões neonatais, poliúria, nefrocalcinose
Hipomagnesemia 4 (HOMG4)	611718	AR 4q25	EGF	Fator de crescimento epidérmico	Ativação prejudicar de TRPM6 e reduzida absorção de Mg do túbulo contorcido distal	Deficiência de aprendizagem
Hipomagnesemia 5 (com envolvimento ocular) (HOMG5)	248190	AR 1p34	CLDN19	Claudin-19	Absorção paracelular reduzida de Mg (e Ca) do ramo grosso ascendente	Nefrocalcinose, comprometimento renal, colobomas maculares
Hipomagnesemia 6 (com envolvimento ocular) (HOMG6)	613882	AD 10q24	CNNM2	CNNM2	Transporte epitelial tubular renal basolateral	
Síndrome de Gitelman	263800	AR 16q 13	SLC12A3	Cotransportador Na–Cl sensível a tiazídicos	Absorção reduzida de Mg do túbulo contorcido distal	Hipopotassemia, tetania precipitada por doença específica, hipocalciúria
Hipomagnesemia, hipertensão e	500005	Materno (mitocondrial)	tRNA (Ile)	Isoleucina tRNA	Desconhecido	Migrânea, surdez, cardiomiopatia hipertrófica em

hipercolesterolemia						adultos
Hipocalcemia com hipercalcúria	601199	AD 13q 13	CASR	Receptor sensor de cálcio ^b	? Reabsorção tubular renal reduzida	Geralmente assintomáticas
Mioquimia com hipermagnesemia	160120	AD 12p 13	KCNA1	Canal de potássio controlado por voltagem, subfamília relacionado a trocador (Kv1.1)	Reabsorção tubular renal comprometida	Mioquimia, ataxia episódica Cálcio plasmático geralmente não é afetado, apesar de significativa hipomagnesemia
MODY 5	125853	AD 17q12	HNF-1B	Fator hepático nuclear 1B	Reabsorção tubular renal	Diabetes renal com cistos

^aNúmero do catálogo do fenótipo Online Mendelian Inheritance in Man.

^bIndica uma mutação ativadora; acredita-se que todas as outras sejam inativadoras.

Consequências

Os sintomas diretamente atribuíveis à hipomagnesemia ocorrem em concentrações plasmáticas abaixo de 0,5 mmol/L e incluem anorexia, náusea, tremor, apatia, depressão, agitação e confusão. Pacientes gravemente hipomagnesêmicos geralmente têm hipopotassemia coexistente e um déficit celular de potássio; provavelmente por causa da reduzida atividade do sistema Na⁺,K⁺-ATPase dependente de magnésio das membranas celulares. O potássio se perde das células dentro do LEC e, então, é perdido na urina porque a deficiência de magnésio também compromete a conservação renal de potássio. Se a hipomagnesemia grave for prolongada então a hipocalcemia também pode-se desenvolver, principalmente em razão da secreção prejudicada de paratormônio. Com o desenvolvimento da hipocalcemia, podem ocorrer sinais neuromusculares, como fraqueza muscular, tremor e espasmos, um sinal de Chvostek positivo, delírio, convulsões e finalmente coma.

Os efeitos da hipomagnesemia sobre a excitabilidade das células nervosas, musculares e cardíacas parecem não ser diretos visto que, ao que se sabe, o magnésio não está envolvido no potencial de ação normal, na condução ou contração. Os efeitos parecem ser mediados pela inibição da enzima Na⁺,K⁺-ATPase e, na prática, é difícil distinguir os efeitos neuromusculares e cardíacos diretos da hipomagnesemia grave daqueles secundários a alterações no metabolismo de potássio e cálcio.

Efeitos cardíacos. A hipomagnesemia em grau mais modesto (0,5 a 0,8 mmol/L) não é incomum e, embora não esteja associada a sintomas óbvios, não é necessariamente benigna. Em pacientes internados em unidades de cuidados coronarianos, há uma relação entre hipomagnesemia e a incidência de arritmias sérias (incluindo taquicardia atrial multifocal, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e *torsades de pointes*). Entretanto, a hipomagnesemia está fortemente associada à hipopotassemia, e isto por si só é uma causa poderosa de arritmias. A associação entre baixas concentrações plasmáticas de magnésio e potássio novamente é explicável pela reduzida atividade de ATPase de membrana, perda de potássio intracelular e subsequentes perdas urinárias. A razão entre o potássio intra e o extracelular, que em grande parte determina o potencial elétrico de membrana em repouso, está reduzida com conseqüente aumento da excitabilidade elétrica. A hipopotassemia pode ser refratária à terapia de reposição, enquanto persistir a deficiência de magnésio. Algumas arritmias cardíacas são menos responsivas à terapia antiarrítmica na presença de hipomagnesemia. Além das arritmias, a depleção de magnésio está associada a outras anormalidades eletrocardiográficas, incluindo prolongamento de intervalo PR e QT e achatamento de onda T. Após infarto agudo do miocárdio, há tipicamente queda das concentrações plasmáticas de magnésio e elas estão em seu mínimo de 12 a 24 horas após a admissão ao hospital. A farmacoterapia, particularmente os diuréticos não poupadores de potássio, pode exacerbar essa hipomagnesemia aumentando as perdas urinárias.

Abordagem diagnóstica à hipomagnesemia

A concentração plasmática de magnésio continua a ser a única medida do estado de magnésio amplamente disponível. Tentativas para avaliar o magnésio intracelular de maneira mais confiável incluíram a medição de eritrócito, monócito e concentrações de células musculares, mas essas abordagens experimentais não estão amplamente disponíveis. A hipomagnesemia é comum em enfermos em estado grave, ocorrendo em até 50% desses pacientes. No entanto, somente cerca de 25% têm baixas concentrações de magnésio ionizado.

Foi proposto um teste de retenção de magnésio, com vistas a detectar um déficit corporal total. A excreção urinária de magnésio é medida durante 24 horas após a administração parenteral de 0,1 mmol/kg de magnésio (na forma de sulfato de magnésio). Normalmente, 75 a 80% da dose é excretada, mas se houver deficiência de magnésio a excreção será menor (para método, Apêndice 6.5).

Para avaliar o manejo de magnésio renal em pacientes com suspeita de anormalidades tubulares renais, o magnésio urinário fracional (FE_{Mg}) pode ser estimado nas amostras de urina em jejum (U) e no plasma (P):

$$FE_{Mg} (\%) = \frac{U_{Mg} \times P_{creat}}{(0,75 \times P_{Mg}) \times U_{creat}} \times 100$$

Valores acima de 2%, enquanto o paciente está hipomagnesêmico, sugerem a perda de magnésio renal. O manejo do magnésio tubular renal pode ser avaliado de forma mais rigorosa por testes de infusão de magnésio. É possível combinar um teste de infusão para determinar o TmMg com um teste de retenção de magnésio para determinar se há um déficit desse elemento (para protocolo sugerido, Apêndice 6.6).

Quando a hipomagnesemia se deve à ingestão inadequada ou má absorção, o magnésio urinário cai rapidamente do usual de 2 a 7 mmol/24h para menos de 0,7 mmol/24h.

O principal passo no diagnóstico deve continuar a ser considerar a hipomagnesemia como um problema potencial e fazer uma medição plasmática. Estudos comparando os testes iniciados pelo médico e a medição de rotina demonstraram que a hipomagnesemia é muito comum em pacientes hospitalizados, e que frequentemente está associada à hipopotassemia e apenas cerca de 10% dos pacientes hipomagnesêmicos são identificados por pedidos iniciados pelo médico. Isto é usado como um argumento para incluir o magnésio entre as análises hospitalares rotineiras dos “eletrólitos” plasmáticos.

A ingestão de grandes quantidades de magnésio (na forma de antiácidos ou laxativos) pode induzir diarreia. Na diarreia relacionada ao magnésio, o conteúdo de magnésio fecal é alto (>15 mmol/24 h). Esta medida tem um valor ocasional no diagnóstico de diarreia factícia.

Abordagem terapêutica à hipomagnesemia

As condições que podem-se beneficiar da repleção de magnésio estão listadas no [Quadro 6.8](#). A quantidade e a taxa de administração do magnésio dependem da causa e gravidade de sua depleção e das funções renal e intestinal.

QUADRO 6.8	Condições que podem-se beneficiar com a suplementação de magnésio
	<ul style="list-style-type: none">• Taquiarritmias ventriculares• Hipopotassemia não responsiva à suplementação de potássio• Manifestações neurológicas de hipomagnesemia• Hipomagnesemia sem manifestações clínicas• Terapia com diuréticos• Hipocalcemia não responsiva à suplementação cálcio

De Reinhart R A 1988 Magnesium metabolism. Archives de Internal Medicine 148:2415-2420.

A deficiência sintomática é tratada melhor por via intravenosa. Adultos com boa função renal devem receber 12 mmol de magnésio (na forma de sulfato de magnésio em solução salina ou dextrose a 5%) durante 2 a 3 horas e 12 mmol adicionais infundidos lentamente durante as 24 horas subsequentes. Pode ser necessário repetir esse regime durante vários dias, uma vez que a correção do déficit de magnésio tecidual é mais demorada do que o da concentração plasmática. Se as concentrações plasmáticas aumentarem muito, as perdas urinárias de magnésio aumentarão. Em bebês, a reposição é administrada de maneira similar, mas a dosagem deve ser reduzida para 0,2 a 0,3 mmol/kg. As concentrações plasmáticas de magnésio precisam ser monitoradas durante e após terapia de reposição. A via intramuscular também pode ser usada para reposição, mas as injeções são dolorosas.

Quando factível, os suplementos de magnésio também podem ser administrados oralmente (5 a 10 mmol/24h, em doses divididas). As preparações adequadas incluem óxido de magnésio e seus sais de sulfato e carbonato, que se encontram disponíveis em antiácidos ou purgativos. Doses mais altas podem causar diarreia.

No caso de hipomagnesemia induzida por medicamento, obviamente o agente ofensor deverá ser suspenso.

Hipermagnesemia

Os rins normalmente excretam o excesso de magnésio de forma muito eficiente e podem manejar cargas de até 400 mmol/24h, assim, a hipermagnesemia é um problema clínico restrito principalmente aos pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica. A hipermagnesemia, no entanto, é vista na hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), podendo também ocorrer com o uso de enemas e catárticos contendo magnésio. Em sujeitos com insuficiência renal, as fontes potenciais de cargas excessivas de magnésio são o dialisado, antiácidos que o contenham (como os agentes ligantes de fosfato) e, na lesão renal aguda, sua liberação dos tecidos.

A hipermagnesemia em pacientes com comprometimento renal também pode ocorrer com o uso de soluções de ácido glucônico-citrato. Essas soluções, que contêm quantidades substanciais de sais de magnésio, são usadas para irrigação da bexiga ou são infundidas na pelve renal por tubo de nefrostomia para dissolução de cálculos renais.

A hipermagnesemia da ordem de 1,5 a 2,5 mmol/L pode estar associada à hipotensão, porém com mais frequência é assintomática. Na faixa de 2,5 a 5 mmol/L, a arreflexia pode estar presente e ocorrem alterações eletrocardiográficas (intervalos PR e QRS prolongados, picos de ondas T). Em concentrações mais altas, ocorrem paralisia respiratória e parada

cardíaca: concentrações acima 8 mmol/L (quase sempre iatrogênicas) geralmente são fatais. Nessas concentrações plasmáticas muito altas, o magnésio tem efeitos diretos sobre as células neuromusculares; inibindo a liberação de acetilcolina e causando bloqueio periférico. Faz-se uso dessas concentrações no tratamento farmacológico de crises epiléticas associadas à eclâmpsia da gravidez, quando um remédio eficaz é a administração parenteral de sulfato de magnésio para manter as concentrações plasmáticas em 3 a 4 mmol/L.

O tratamento da hipermagnesemia inicialmente consiste na suspensão da administração de magnésio. Em uma emergência, gliconato de cálcio intravenoso (10 mL, solução a 10%, 2,2 mmol de cálcio) reverterá os efeitos da hipermagnesemia. Diálise também é eficaz.

CONCLUSÃO

A fisiologia e patologia de cálcio, fosfato e magnésio estão intimamente relacionadas. Os principais hormônios envolvidos na homeostase de cálcio e fosfato são a 1,25-di-hidroxivitamina D, FGF23 e o paratormônio. A grande maioria do cálcio e fosfato está presente no esqueleto, assim como mais da metade do magnésio, mas os três íons têm muitas outras funções vitais.

Podem ocorrer aumentos e diminuições patológicas das concentrações de cálcio, fosfato e magnésio, e todos podem ter sérias consequências. Para cada distúrbio, um número relativamente pequeno de condições é responsável pela maioria das apresentações.

Leitura complementar

Rosen CJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7th ed. Washington: American Society of Bone and Mineral Research; 2008.

Uma descrição sucinta e autorizada do atual estado de conhecimento nas áreas de biologia óssea, metabolismo do cálcio e doença óssea metabólica, escrita pelos líderes nas respectivas áreas.

Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet 1975;309-10.

APÊNDICE 6.1: TESTE DE ABSORÇÃO DE CÁLCIO

Este teste foi descrito originalmente por Broadus et al (1978) para uso na investigação de hipercalcúria, mas também pode ser usado para estimar a absorção intestinal de cálcio em outros contextos. O paciente ingere pouco cálcio na dieta (10 mmol (400 mg)/24 h) por uma semana e é estudado após uma noite de jejum (apenas água destilada). Uma ingestão de água de 250 mL/h é mantida de 1 hora antes do teste até sua conclusão. O teste consiste em três coletas consecutivas de urina em 2 horas para medição de cálcio e creatinina, sendo a medição de cálcio e creatinina plasmáticos no ponto médio da primeira e terceira dessas coletas. No início da segunda coleta de urina, é ingerida uma carga de 1 g (25 mmol) de cálcio oral.

Interpretação

Valores de referência:

Elevação da eliminação de cálcio na urina =

0,18 – 0,73 mmol / 2h

Elevação do cálcio plasmático = 0,07 – 0,30 mmol / L

Referência

Broadus AE, Dominguez M, Bartter FC. Pathophysiological studies in idiopathic hypercalcemia: use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalcemic subgroups. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:751-760.

APÊNDICE 6.2: ANÁLISE DE MANEJO TUBULAR DE CÁLCIO

A relação entre excreção de cálcio urinário por litro de filtrado glomerular (Ca_E) e cálcio plasmático foi estabelecida a partir de experimentos com infusão de cálcio em sujeitos saudáveis. O manejo tubular renal de cálcio pode ser avaliado pela referência a esta relação normal. Ca_E é estimado a partir de:

$$\frac{\text{urina [cálcio]} \times \text{plasma [creatinina]}}{\text{urina [creatinina]}}$$

obtidos da segunda amostra de eliminação urinária após se levantar de manhã, ainda em jejum. Todas estas concentrações são expressas em mmol/L. As unidades de Ca_E são mmol/L de filtrado glomerular.

Interpretação

Os pacientes hipercalcêmicos que caem à direita da variação de referência (Fig. 6.9) estão excretando menos cálcio do que o esperado para sua concentração plasmática de cálcio prevalente. Desde que isto seja documentado no momento em que o paciente não apresenta depleção de volume, pode-se inferir que uma reabsorção cálcio tubular renal anormalmente alta está contribuindo para a hipercalcemia do paciente. Tipicamente, isto é visto no hiperparatireoidismo primário, na hipercalcemia hipocalciúrica familiar e na hipercalcemia maligna decorrente de PTHrP. Considerações similares se aplicam à investigação da hipocalcemia. Pacientes nos quais Ca_E cai para a esquerda da variação de referência estão excretando mais cálcio do que o previsto a partir da baixa concentração plasmática de cálcio, e se pode inferir que a reabsorção tubular renal de cálcio anormalmente baixa está contribuindo para a hipocalcemia (tipicamente vista no hipoparatireoidismo).

Ca_E (mmol/L de FG)

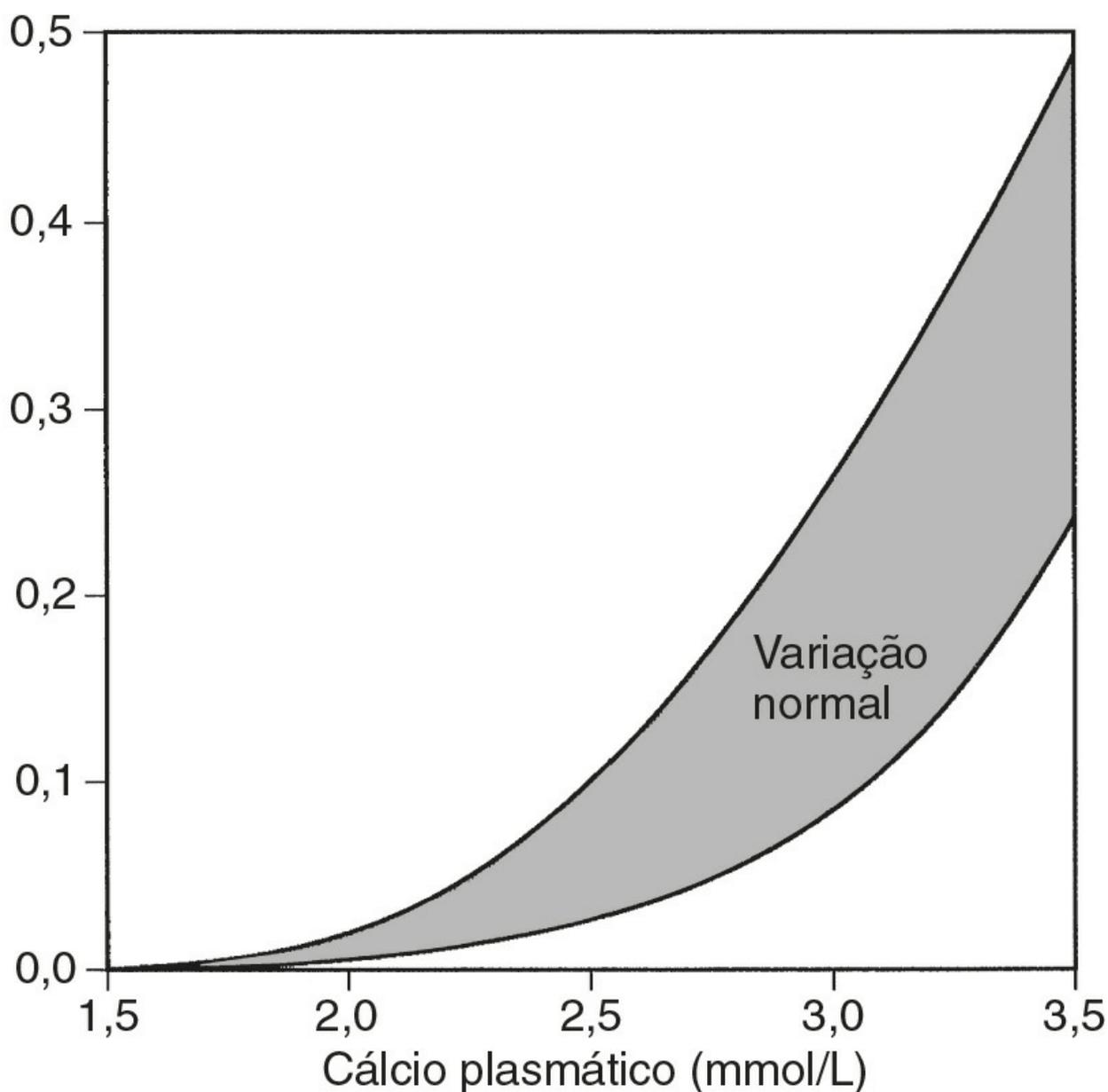


FIGURA 6.9 ■ Manejo tubular renal de cálcio (veja o texto). (De Nordin B E C. Diagnostic procedures. In: Nordin B E C (ed). Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976, com permissão).

APÊNDICE 6.3: CLASSIFICAÇÃO DE PSEUDO-HIPOPATIREOIDISMO

Este protocolo é uma modificação dos testes de Ellsworth-Howard e Chase-Auerbach. Mede a resposta de AMcP e TmP/TFG na urina a uma injeção de PTH humano sintético (1-34).

O teste é realizado com o paciente em jejum, que ingere 250 mL/h de água entre 6h e 12h. Duas coletas de urina de 30 min coleções são realizadas antes das 9h, quando o PTH (1-34), 0,625 µg/kg (dose máxima de 25 µg), é infundido por via

intravenosa durante 15 minutos. Coletas consecutivas de urina são realizadas em 9–9h30; 09h30–10h; 10–11h e 11–12h, sendo obtidas amostras sanguíneas às 9 e 11h.

Análise

Amostras de urina: AMPc, creatinina, concentrações de fosfato. Amostras sanguíneas: creatinina, fosfato concentrações. A excreção de AMPc é expressa em nmol/L de filtrado glomerular (FG):

$$\frac{\text{urina [cAMP]} \times \text{plasma [creatinina]}}{\text{urina [creatinina]}}$$

As concentrações de urina e creatinina plasmática são expressas nas mesmas unidades.

A excreção de fosfato é expressa como TmP/TFG (mmol/L do filtrado glomerular; Apêndice 6.4).

Interpretação

Resposta normal:	Aumento de 10–20 vezes na excreção de AMPc, queda de TmP/TFG de 20–30%
Pseudo-hipoparatiroidismo	Tipo I, aumento < 5 vezes em AMPc Tipo II, aumento normal em AMPc Ambos os tipos, queda de <10% em TmP/TFG

Referências

Mallette LE, Kirkland JL, Gagel RF et al Synthetic human parathyroid hormone (1-34) for the study de pseudo-hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:964-72.

APÊNDICE 6.4: ESTIMATIVA DE TMP/TFG

Uma segunda amostra de urina em jejum é obtida de manhã. A convenção é que esta deva ser uma coleta de 2 horas, mas a hora é um fato imaterial uma vez que o tempo não entra no cálculo. Uma amostra de plasma é obtida ao mesmo tempo.

Medições: fosfato e creatinina plasmáticos; fosfato e creatinina urinários (todos expressos nas mesmas unidades). A proporção entre a depuração de fosfato (C_{fosfato}) e a depuração de creatinina ($C_{\text{creatinina}}$) é calculada:

$$\frac{C_{\text{fosfato}}}{C_{\text{creatinina}}} = \frac{\text{urina [fosfato]} \times \text{plasma [creatinina]}}{\text{plasma [fosfato]} \times \text{plasma [creatinina]}}$$

A reabsorção tubular de fosfato (TRP) = $1 - (C_{\text{fosfato}}/C_{\text{creatinina}})$.

A leitura de TmP/TFG é feita a partir do nomograma que relaciona a concentração prevalente de fosfato plasmático [PO_4] para TRP (Fig. 6.10).

Uma linha reta através dos valores apropriados de fosfato plasmático e TRP (ou $C_{\text{fosfato}}/C_{\text{creatinina}}$) passa através do valor correspondente a TmP/TFG. Deve-se notar que TmP/TFG e as concentrações plasmáticas de fosfato são expressos nas mesmas unidades. Duas escalas foram dadas: a escala 0–2 é adequada para estimar os valores de TmP/TFG próximos à variação de referência expressos em unidades SI (0,8 – 1,35 mmol/L do filtrado glomerular) e a escala 0,0–5,0 para os valores expressos em unidades de massa (2,5 – 4,2 mg/100 mL do filtrado glomerular).

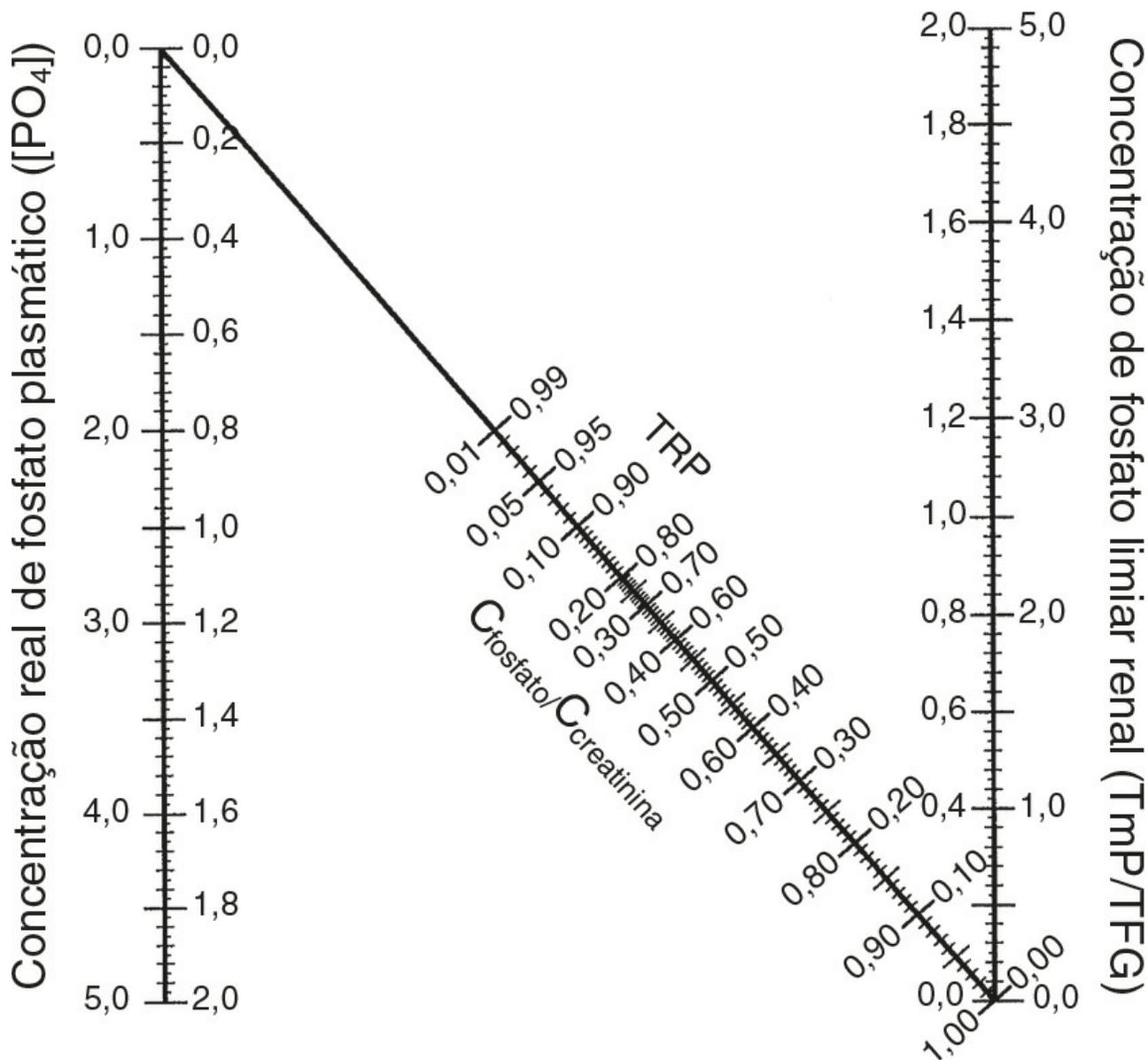


FIGURA 6.10 ■ Estimativa de TmP/GFR (veja o texto). (De Walton R J, Bijvoet O L M 1975 Lancet 2: 309-310, com permissão).

APÊNDICE 6.5: TESTE DE RETENÇÃO DE MAGNÉSIO

O esquema sugerido para uso clínico do teste de tolerância ao magnésio em pacientes normomagnesêmicos:

1. Colete urina basal (única ou com horário) para razão molar magnésio/creatinina
2. Infunda 0,1 mmol MgSO₄/kg peso corporal magro em 50 mL solução salina dextrose por 4h
3. Colete a urina por 24h (iniciando a infusão) para medição da excreção de magnésio e creatinina(Cr) (ambos em mmol)
4. Calcule % Mg retido usando a fórmula a seguir:

$$1 - \left(\frac{\text{urina pós-infusão [Mg]} - (\text{urina pré-infusão} \times \text{urina pós-infusão [Cr]})}{\text{Mg elementar total infundido}} \right)$$

5. Critérios para deficiência de Mg: >50% retenção em 24h.

Referência

De Ryzen E, Elbaum N, Singer FR, Rude RK. Parenteral magnesium tolerance testing in the evaluation of magnesium deficiency. Magnesium 1985;4:137-47. Com permissão dos editores Karger, Basel.

APÊNDICE 6.6: REABSORÇÃO TUBULAR RENAL DE MAGNÉSIO

1. Amostras de urina e sangue em jejum são obtidas após jejum de uma noite.
2. Uma dose de ataque de 0,4 a 0,8 mmol de magnésio é infundida (1 – 2 mL de solução de MgSO_4 a 10%), e depois uma infusão contínua de 8 mmol por 2 h (em 50 mL dextrose a 5%) é iniciada.
3. Durante a terceira e quarta horas de teste, 16 mmol de magnésio é infundido.
4. Na quinta e sexta horas de teste, são infundidos 32 mmol de magnésio. (Quantidades mostradas para adultos.)
5. Amostras de urina são coletadas de hora em hora para medição das concentrações de magnésio e creatinina. Amostras de sangue são coletadas no ponto médio de cada hora para medição de magnésio e creatinina.
6. É feito um gráfico da excreção de magnésio/litro de filtrado glomerular (Mg_{excr} : eixo γ) *versus* magnésio ultrafiltrável plasmático (ufMg: eixo x).

$$\text{Mg}_{\text{excr}} = (\text{urina} [\text{magnésio}] \times \text{plasma} [\text{creatinina}]) / \text{urina} [\text{creatinina}]$$

$$\text{ufMg} = 0,75 \times \text{plasma} [\text{magnésio}]$$

O gráfico deve mostrar uma linha aproximadamente paralela à linha de identidade. O TmMg é a distância vertical entre essas linhas paralelas. Um típico valor normal é aproximadamente 0,6 (que significa que quando ufMg é inferior a 0,6 mmol/L, praticamente todo o magnésio filtrado é reabsorvido). Em pacientes com reabsorção tubular renal prejudicada, os valores TmMg podem estar próximos de zero.

É possível combinar tanto os testes de retenção como de reabsorção tubular em pacientes hipomagnesêmicos, se o volume de cada seis amostras de urina for medido.

Além de calcular a excreção/litro de magnésio de filtrado glomerular (conforme anteriormente) para cada coleta, a quantidade total de magnésio excretada durante as 6h de teste pode ser calculada. É feita então uma coleta de urina nas 18h subsequentes para calcular a excreção de urina em 24h para determinação da retenção de magnésio (como no Apêndice 6.5).

CAPÍTULO 7

Os rins, sua função e doença renal

David Makanjuola • Marta Lapsley

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

ANATOMIA

Anatomia macroscópica

Microestrutura

FUNÇÃO RENAL

Fluxo sanguíneo renal e seu controle

Função glomerular

Função tubular

O ducto coletor

DOENÇA RENAL E SUA APRESENTAÇÃO

Introdução

Manifestações da doença renal

Doenças que afetam os rins

A AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Introdução

Testes bioquímicos da função renal

LESÃO RENAL AGUDA (INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA)

Introdução

Classificação e causas

Lesão renal aguda pré-renal

Lesão renal aguda intrínseca

Lesão renal (pós-renal) obstrutiva

Lesão renal aguda no quadro de doença renal crônica

Síndrome hepatorenal

Consequências metabólicas e tratamento da lesão renal aguda

DOENÇA RENAL CRÔNICA

Introdução

Etiologia e patogênese da doença renal crônica

A síndrome urêmica

Atraso no crescimento

Disfunção sexual

Anormalidades tireoidianas

Anemia

Controle endócrino do equilíbrio de sal e água

CONCLUSÃO

Nota sobre terminologia

ANATOMIA**Anatomia macroscópica**

Os rins estão localizados contra a parede abdominal posterior em cada lado da coluna vertebral. Situam-se anteriores ao diafragma e a vários músculos; suas superfícies anteriores são cobertas pelo peritônio parietal. O rim esquerdo encontra-se posterior ao estômago, pâncreas, baço e cólon descendente, e à direita do fígado, da segunda parte do duodeno e do cólon ascendente. Seus polos superiores são cobertos pelas glândulas suprarrenais (adrenais). No adulto, os rins têm cerca de 11 a 13 cm de comprimento, 6 cm de largura e 4 cm de espessura. Pesam aproximadamente 150 g cada, mas, juntos, recebem cerca de 25% do débito cardíaco em repouso. Esse sangue é suprido pelas artérias renais, que são ramos da aorta. A drenagem venosa ocorre pelas veias renais, que drenam na veia cava inferior. Os rins são inervados pelos nervos simpáticos que surgem das cadeias simpáticas e pelas fibras parassimpáticas que surgem do nervo vago.

Cada rim é coberto por uma cápsula pouco distensível. Isso limita o edema que pode ocorrer durante a inflamação aguda e, nessas circunstâncias, ocorre maior pressão tecidual que tende a reduzir a taxa de filtração glomerular (TFG).

A ausência congênita de um rim ocorre em aproximadamente 1 em 2.400 indivíduos; isso só tem significado se por alguma razão for realizada uma cirurgia renal. O rim remanescente geralmente sofre hipertrofia compensatória. Outra anomalia congênita comum (aproximadamente 1 em 10.000) é o rim único em “ferradura”, em que os polos inferiores dos dois rins potenciais são conjugados; a função renal é normal mas, ocasionalmente, a obstrução uretérica pode predispor à formação de cálculo e infecção.

Microestrutura

Cada rim contém aproximadamente 1 milhão de unidades funcionais, chamadas néfrons. Estas são estruturas tubulares, que consistem em vários elementos distintos histológica e funcionalmente. Cada néfron tem um único glomérulo, que está localizado na parte externa do rim (o córtex) e é responsável pela ultrafiltração do sangue. O restante do néfron consiste em várias estruturas tubulares contíguas que progressivamente modificam a composição do ultrafiltrado antes que ele seja eliminado como urina. Essas estruturas ([Fig. 7.1](#)) são:

- O túbulo contorcido proximal, também localizado no córtex
- A alça de Henle, que tem a configuração de um grampo de cabelo e se estende na parte mais profunda do rim (a medula), então se dobra sobre si mesma para retornar ao córtex
- O túbulo contorcido distal, localizado no córtex
- O ducto coletor, que se estende através da medula até as papilas renais, de onde a urina drena na pelve renal. As pelves renais são drenadas pelos ureteres, e os próprios ureteres direito e esquerdo drenam na bexiga, onde a urina é armazenada antes da eliminação.

O glomérulo

Cada glomérulo consiste em um tufo de capilares que se projeta dentro da extremidade dilatada e cega do néfron (a cápsula de Bowman) ([Fig. 7.2](#)). O néfron é composto de células epiteliais, e estas e as células endoteliais dos capilares glomerulares são separadas por uma membrana basal. A membrana basal visceral é contínua com a membrana parietal basal que está associada às células epiteliais que formam a parte externa da cápsula de Bowman, que são contínuas com o epitélio do túbulo contorcido proximal. A microestrutura do glomérulo é descrita em detalhes no [Capítulo 8](#).

O filtrado glomerular é formado pela passagem do fluido dos capilares através de fenestrações nas células endoteliais e da membrana basal. Esta é coberta em sua face epitelial pelos processos podais interdigitados das células epiteliais, ou podócitos, e o ultrafiltrado passa por uma membrana fina (o diafragma da fenda epitelial) dentro das fendas de filtração entre os processos podais e, então, para dentro do espaço de Bowman, que é contínuo com o lúmen do néfron. A retenção seletiva dos diferentes constituintes do sangue ocorre em diferentes estágios. As fenestrações endoteliais são pequenas demais para permitir a passagem significativa de eritrócitos, leucócitos ou plaquetas; a principal barreira à filtração das proteínas é mecânica e é fornecida pela camada interna da membrana basal, mas a camada de superfície aniônica também retarda seletivamente proteínas aniônicas. Finalmente, os processos podais e diafragmas da fenda também agem como uma barreira

mecânica. A taxa relativa de progressão dos constituintes do plasma no espaço de Bowman, portanto, depende da massa, forma e carga moleculares. Os glomérulos também contêm células mesangiais. Essas células estreladas são contráteis, estão envolvidas na regulação da filtração glomerular e apresentam propriedades fagocíticas. A membrana basal não se estende entre as células mesangiais e as células endoteliais. Isso facilita sua capacidade de fagocitar grandes partículas do plasma. Sua capacidade de ingerir imunocomplexos tem participação importante na patogênese de certas formas de doença glomerular.

O túbulo contorcido proximal

Essa estrutura tem cerca de 15 mm de comprimento e é composta por uma camada única de células epiteliais interdigitadas unidas em seus ápices por *junções aderentes*. As superfícies luminiais dessas células têm bordas em escova microvilosas que proporcionam a grande área de superfície necessária para a função absorptiva do túbulo proximal. O túbulo proximal drena em um segmento curto e reto direcionado para a medula externa e contínuo com o ramo descendente da alça de Henle.

A alça de Henle

O ramo descendente da alça de Henle ([Fig. 7.1](#)) é composto por células epiteliais planas. A maioria das alças, cujos glomérulos situam-se na parte externa do córtex, são relativamente curtas, mas aquelas em que os glomérulos situam-se mais profundamente têm alças mais longas (até 14 mm), que se estendem para as pirâmides medulares.

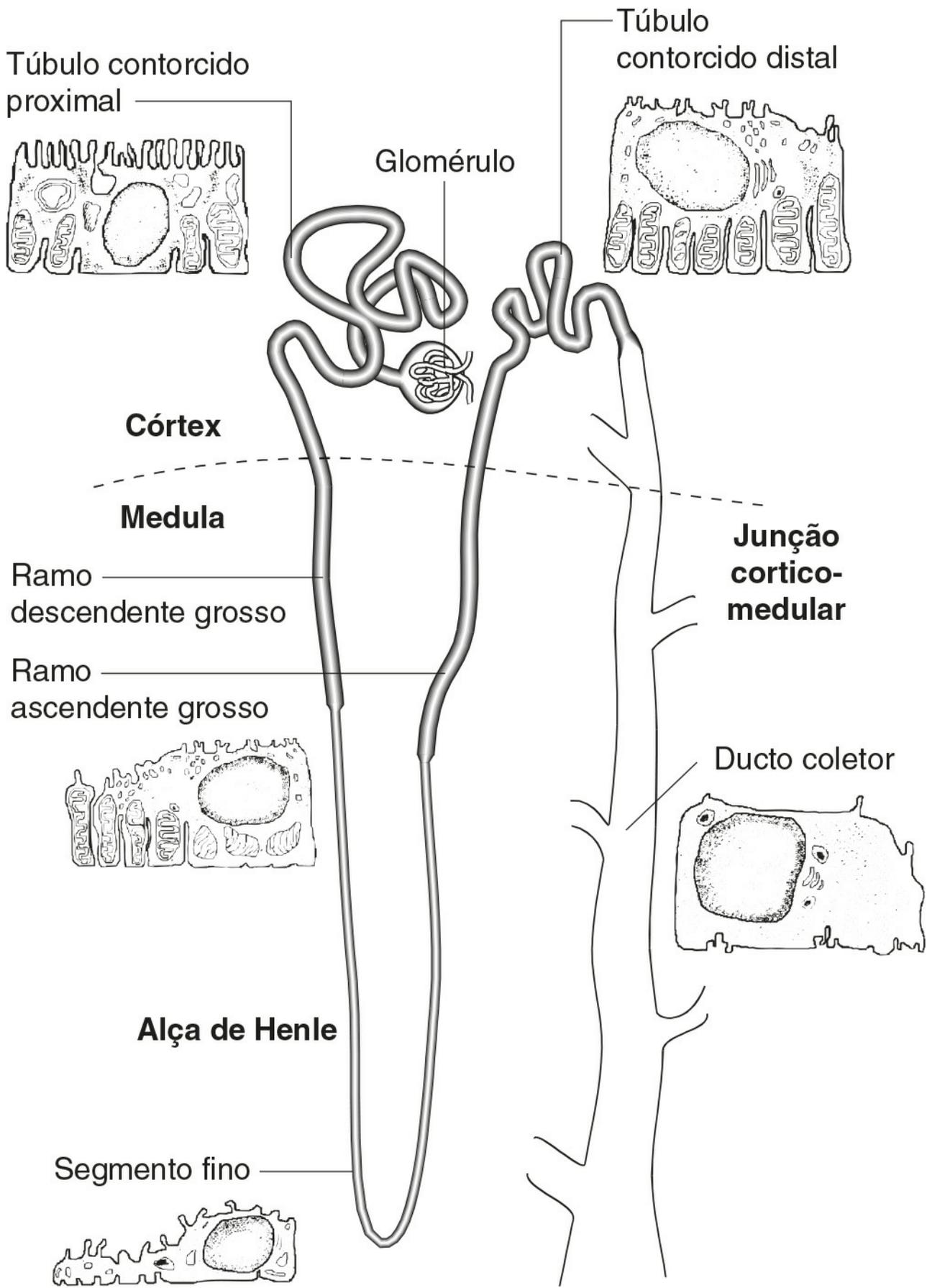


FIGURA 7.1 ■ Diagrama de um néfron mostrando a estrutura de células tubulares típicas.

O ramo descendente fino retorna, sobe na direção da medula, e as células epiteliais se tornam cuboides, ricas em mitocôndrias, e apresentam superfície luminal invaginada. O ramo ascendente grosso estende-se em direção ao glomérulo do mesmo néfron e se dirige para dentro do túbulo contorcido distal.

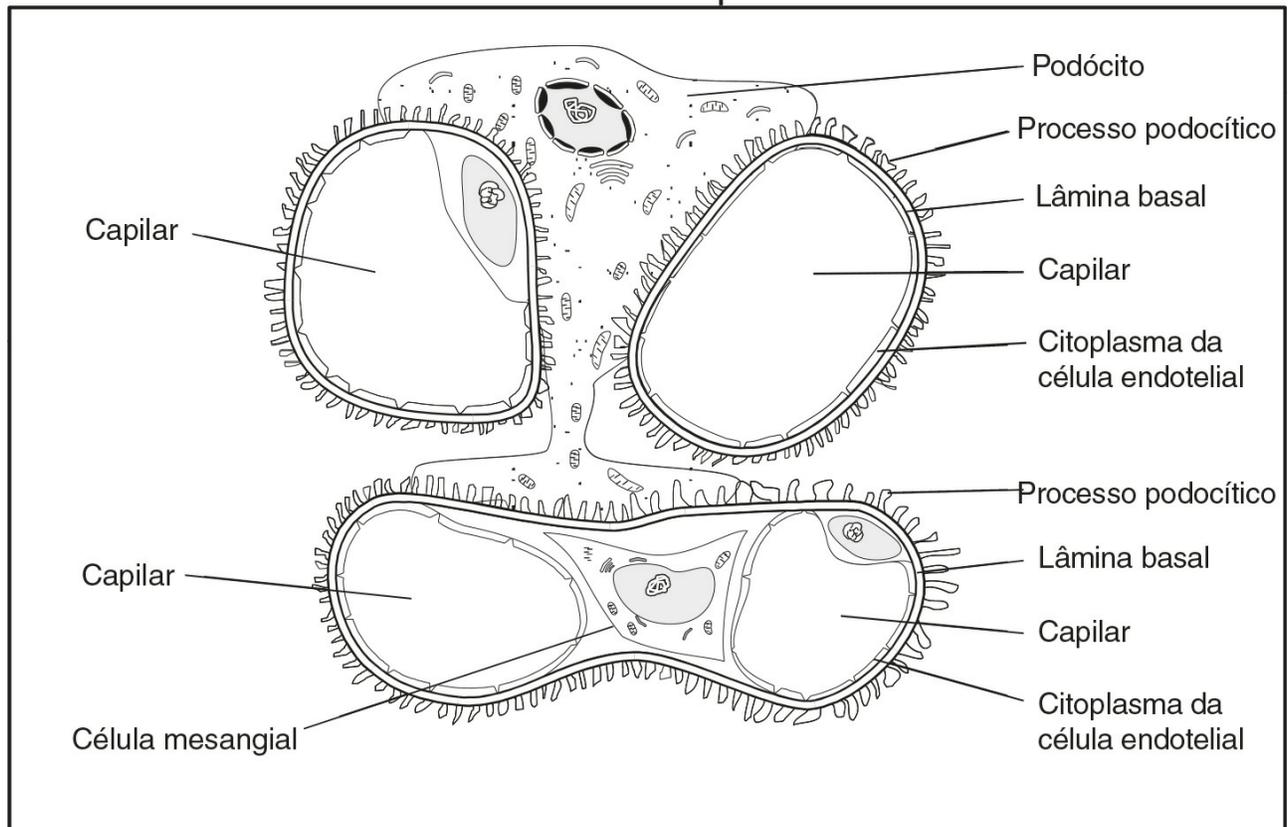
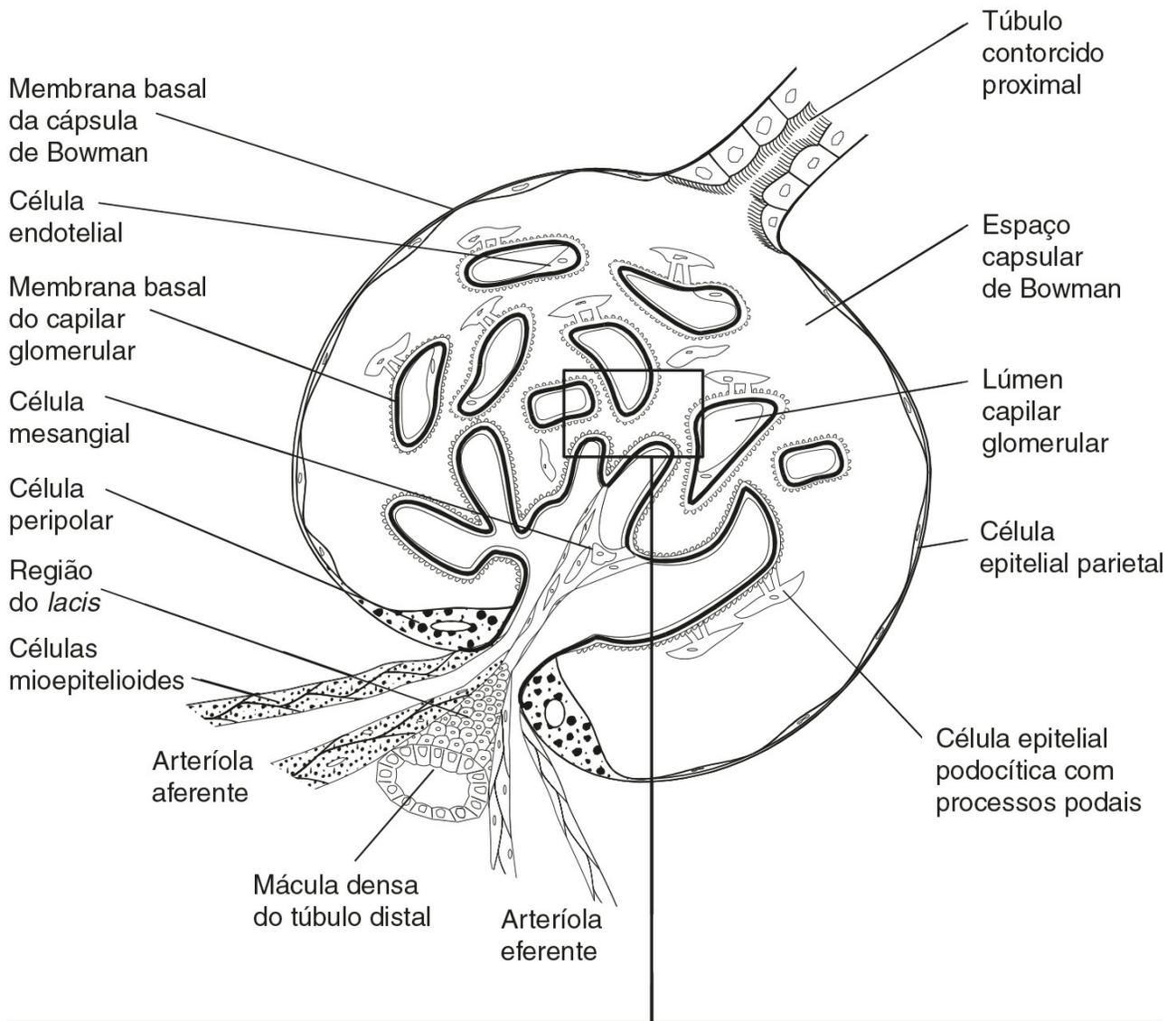


FIGURA 7.2 ■ Diagrama de um glomérulo com aumento detalhado de tamanho para mostrar as relações celulares.

O túbulo contorcido distal e ducto coletor

O túbulo contorcido distal tem cerca de 5 mm de comprimento e é composto de células epiteliais absortivas típicas, embora sem borda em escova. Passa próximo às arteríolas aferentes e eferentes do mesmo néfron. As células epiteliais tubulares nessa área têm função especial em relação ao controle da secreção de renina e são conhecidas como mácula densa. A renina é secretada pelas células justaglomerulares mioepitelioides localizadas nas paredes das arteríolas aferentes. Essas células, junto com aquelas da mácula densa e algumas outras células próximas (células do *lacis*), constituem o aparato justaglomerular.

O túbulo contorcido distal também contém células (I) intercaladas responsáveis pela secreção de ácido.

Os ductos coletores são compostos de células (I) e também células (P), principais que se tornam permeáveis à água sob a influência da vasopressina. Os ductos descendem do córtex através da medula, abrindo-se para a pelve renal a partir das papilas renais.

Outras células especializadas

Além das células do néfron e vasos sanguíneos, os rins contêm células intersticiais medulares. Estas contêm caracteristicamente gotículas de lipídeos e secretam prostaglandinas.

Vasos sanguíneos

O sangue que deixa os tufos de capilares glomerulares não passa dentro das vênulas, mas dentro das arteríolas eferentes. Aquelas que drenam os glomérulos corticais dividem-se em um plexo capilar que se enreda nos túbulos renais. Aquelas que drenam os glomérulos justamedulares formam os vasos retos; estes são feixes de vasos que mergulham na medula a profundidades variáveis, formando o plexo capilar que envolve as alças de Henle e depois se juntam novamente para formar os vasos retos ascendentes, que eventualmente drenam nas veias renais. Os vasos retos formam um sistema de troca contracorrente (veja adiante), essencial para a formação da urina concentrada e diluída (com relação ao plasma).

FUNÇÃO RENAL

As principais funções dos rins são excretar produtos residuais e toxinas hidrossolúveis (principalmente nitrogenados) do corpo, e controlar o volume e a composição do líquido extracelular (LEC). Os rins também têm importantes funções endócrinas. Talvez seja surpreendente que os rins produzam cerca de 170 L de filtrado glomerular por 24 h, mas apenas de 1 a 2 L de urina. Em sua maior parte, o solvente e o soluto filtrado são reabsorvidos, mas o controle dos processos responsáveis fornece uma considerável oportunidade para que a composição e o volume da urina sejam ajustados, a fim de atender às necessidades fisiológicas do indivíduo.

A fisiologia dos rins é bem descrita em muitos livros-textos padrão de fisiologia e não será repetida em detalhes neste capítulo. Em vez disso, é apresentado um breve resumo e certas características que são pertinentes para a compreensão da investigação da função renal e dos mecanismos, sendo enfatizadas as consequências do comprometimento renal.

Fluxo sanguíneo renal e seu controle

Em repouso, 20 a 25% do débito cardíaco flui através dos rins (1,1 a 1,3 L/min). A maior parte desse sangue perfunde o córtex; de fato, a taxa de fluxo para a medula é realmente menor do que para a maioria dos tecidos.

O processo de filtração glomerular é essencial para a função renal e depende de uma adequada pressão de perfusão renal. Mecanismos autorreguladores permitem a manutenção do fluxo sanguíneo renal e da TFG dentro de estreitos limites diante da ampla diversidade de variáveis externas, incluindo pressão arterial, pressão venosa, pressão hidrostática uretérica e pressão oncótica plasmática. O fluxo sanguíneo renal e a TFG são independentes da pressão arterial média acima de uma faixa de 80 a 200 mmHg. Isso é alcançado por alterações intrínsecas de mediação humoral e neural no tônus dos vasos sanguíneos renais e, em particular, das arteríolas glomerulares eferentes.

A hipoperfusão renal estimula a liberação de renina das células justaglomerulares. Essa enzima converte o angiotensinogênio circulante em angiotensina I, que, por sua vez, é convertida pela enzima conversora de angiotensina em angiotensina II, um poderoso vasoconstritor. Isso contribui para a manutenção da pressão sanguínea sistêmica e, no rim, ao causar vasoconstrição dos eferentes arteriulares, ajuda a manter a pressão intraglomerular (apesar da redução da pressão de perfusão). Vários outros mecanismos estão envolvidos na manutenção da pressão sanguínea sistêmica, mas, no rim mal perfundido, a liberação de prostaglandinas causa vasodilatação que, ao menos na hipotensão leve, ajuda a manter o fluxo sanguíneo renal. Uma pressão de perfusão de, no mínimo, 50 a 60 mmHg é necessária para superar as pressões hidrostática e

oncótica combinadas que se opõem à filtração; se a pressão arterial média cair abaixo de 80 mmHg, o fluxo sanguíneo renal e a TFG declinarão rapidamente.

Função glomerular

A filtração glomerular é fundamental para a produção de urina e para as funções homeostáticas do rim. As técnicas para medir a TFG, a quantidade de filtrado formado por unidade de tempo, são descritas em seção adiante (p. 132).

A taxa de filtração glomerular é determinada pelo equilíbrio das pressões através da barreira de filtração no glomérulo, e pela natureza física e extensão da própria barreira. As forças incluem a diferença entre as pressões arteriolares glomerulares entre aferentes e eferentes (promovendo a filtração), contrapostas pela diferença nas pressões osmóticas entre o ultrafiltrado e o plasma, e a pressão hidrostática no espaço de Bowman. A pressão de filtração líquida costuma ser de cerca de 15 mmHg na extremidade aferente dos capilares, caindo para zero nas extremidades eferentes. Os fatores que influenciam a TFG estão resumidos no [Quadro 7.1](#).

QUADRO 7.1

Fatores que afetam a taxa de filtração glomerular

- Fluxo sanguíneo renal
- Pressão hidrostática capilar glomerular
 - Pressão sanguínea sistêmica
 - Vasoconstrição arteriolar aferente/eferente
- Pressão hidrostática no espaço de Bowman
 - Obstrução uretérica
 - Edema renal (com cápsula de restrição)
- Concentração plasmática de proteína
- Coeficiente de ultrafiltração glomerular
 - Permeabilidade glomerular
 - Número de glomérulos

Pode ocorrer diminuição da área disponível para filtração em muitas doenças renais nas quais há dano glomerular. Ela também pode resultar da contração das células mesangiais mediadas por agentes como angiotensina II, vasopressina, noradrenalina (norepinefrina), tromboxano A₂ e prostaglandina F₂; a dopamina, os peptídeos natriuréticos e a prostaglandina E₂ têm efeitos opostos. A redução da área de filtração pode ser um importante mecanismo fisiológico para reduzir a TFG e, desse modo, conservar o fluido.

Função tubular

O túbulo contorcido proximal

Os túbulos proximais são responsáveis pela reabsorção ativa do volume de soluto filtrado, acompanhado por uma quantidade de água iso-osmótica. Assim, praticamente toda a glicose filtrada, aminoácidos, bicarbonato e potássio são absorvidos aqui, junto com cerca de 2/3 do sódio filtrado. A absorção de solutos é um processo ativo, que requer energia e é isotônico, de modo que uma quantidade equivalente de água também é absorvida e o fluido que entra no ramo descendente da alça de Henle é isotônico com plasma.

O transporte ocorre pela via dos canais iônicos, trocadores, cotransportadores e bombas; as proteínas filtradas são captadas dentro das células tubulares por meio de endocitose e catabolizadas em seus aminoácidos constituintes. Os mecanismos de transporte têm capacidades finitas e esses podem ser excedidos em algumas circunstâncias. Por exemplo, a glicose começa a ser excretada na urina se a concentração plasmática exceder cerca de 10 mmol/L. Distúrbios isolados ou generalizados da função tubular renal resultam na excreção de solutos normalmente reabsorvidos no túbulo proximal até nas concentrações plasmáticas normais, como discutidos no [Capítulo 9](#).

O conteúdo de sódio do LEC é o determinante primário do volume de LEC, cuja manutenção é crítica para a vida. Tendo em vista que cerca de 26.000 mmol de sódio são filtrados nos glomérulos a cada dia (equivalente a aproximadamente 8 a 9 vezes o sódio total corporal), é claramente essencial que a maioria do sódio filtrado seja reabsorvida. De fato, a reabsorção do volume de sódio é obrigatória. No entanto, um aumento na TFG (que potencialmente levaria a aumento massivo da excreção de sódio) resulta em aumento da absorção tubular proximal de sódio e vice-versa. Acredita-se que esse processo, denominado equilíbrio glomerulotubular, seja mediado em grande parte pelas alterações da pressão oncótica nos capilares peritubulares. Este aumenta quando há elevação na TFG decorrente do aumento de volume de água removido do plasma. A reabsorção de vários outros solutos é afetada de maneira similar. Rins normais são capazes de excretar entre praticamente zero e mais de 400

mmol de sódio por 24 h. O controle excelente da excreção de sódio é alcançado no túbulo contorcido distal, quando a reabsorção de sódio é estimulada pela aldosterona.

A maior parte do bicarbonato filtrado é absorvida no túbulo contorcido proximal, ainda que indiretamente. Íons hidrogênio são gerados nas células tubulares e secretados no lúmen tubular (principalmente na troca por sódio) onde eles se combinam com os íons bicarbonato filtrados. Os íons bicarbonato são formados ao mesmo tempo que os íons hidrogênio e são cotransportados com o sódio através das membranas basolaterais das células tubulares no espaço intersticial (Cap. 5).

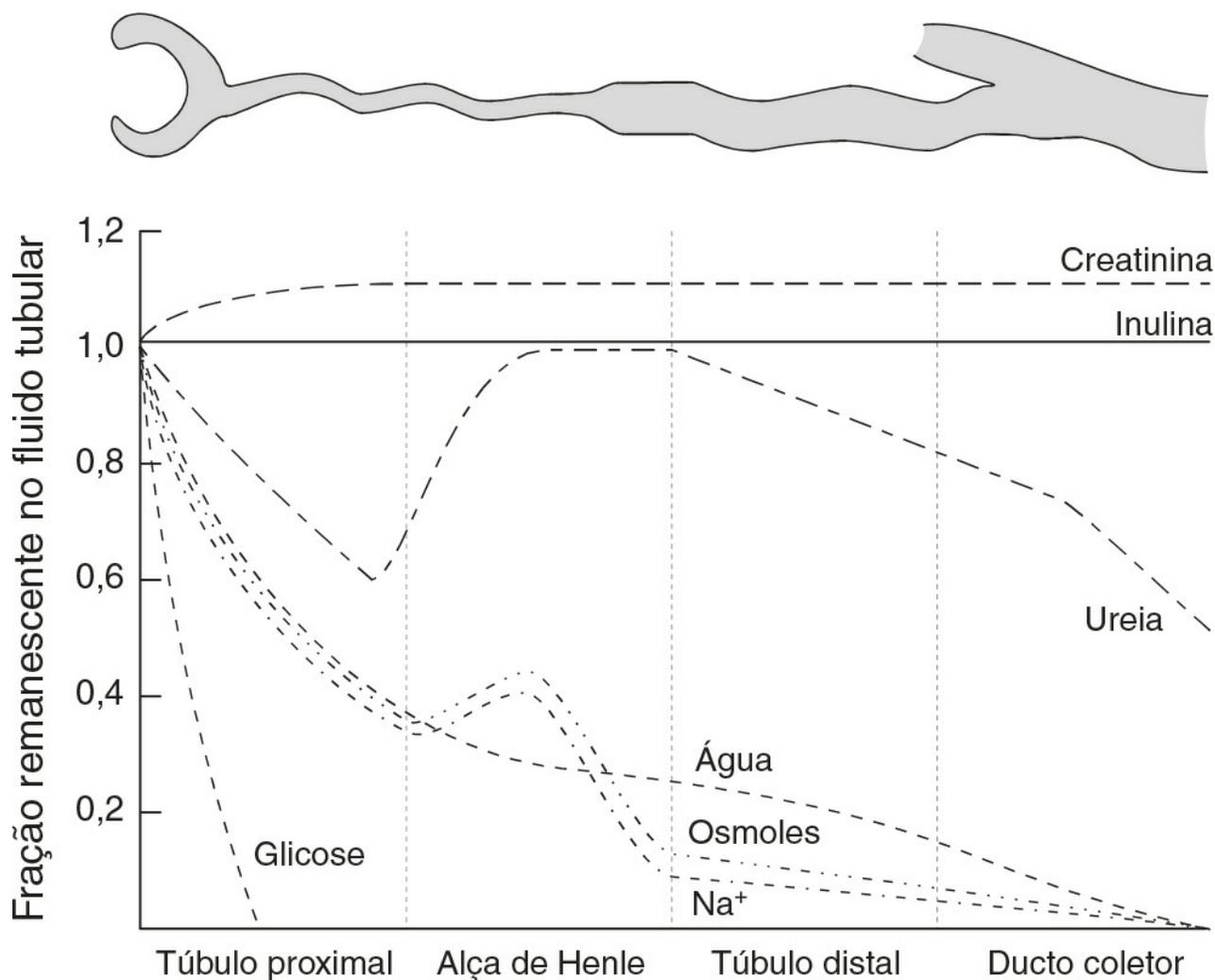
Algumas substâncias são secretadas na urina provenientes do túbulo proximal. Os exemplos incluem penicilinas, creatinina, certos esteroides e suas glicoronidas e derivados de ácido hipúrico; por exemplo, ácido *p*-amino-hipúrico (PAH). Essa propriedade do PAH permite aos fisiologistas o uso de medições de *clearance* de PAH para determinar o fluxo renal plasmático, mas esta não é uma investigação que seja usada clinicamente.

A alça de Henle

Essa estrutura fornece o multiplicador contracorrente que gera a hipertonicidade medular essencial para a regulação da excreção de água e a produção de urina concentrada.

Essencialmente, o processo envolve o transporte ativo de soluto (principalmente íons cloreto e sódio) a partir do ramo ascendente da alça de Henle. Esse soluto não é acompanhado de água. Como consequência, o fluido dentro do lúmen se torna hipotônico e o fluido intersticial que circunda a alça se torna hipertônico. Como a água pode se difundir para fora do ramo descendente fino, mas não do ramo ascendente grosso, o efeito líquido é que o fluido dentro da alça de Henle e o fluido intersticial circundante se tornem progressivamente hipertônicos a partir da junção corticomedular na medula. Há absorção adicional de sódio e cloreto do ramo ascendente grosso. Como a água não pode se difundir para fora do ramo grosso, o fluido que entra no túbulo contorcido distal é hipotônico em relação ao plasma.

A disposição anatômica dos vasos retos possibilita sua ação como trocadores contracorrente, mantendo (ainda que não contribuam ativamente para isso) o gradiente osmótico. Os fluxos de água e solutos no néfron estão resumidos na [Figura 7.3](#). Embora 60 a 70% das cargas filtradas de soluto e água sejam reabsorvidas do filtrado glomerular no início da alça de Henle, mais 15% de água é removida durante a passagem através dessa estrutura, de modo que somente 10 a 20% da água filtrada e um pouco menos de soluto alcançam o túbulo contorcido distal.



Autorregulação tubuloglomerular. Há uma relação recíproca entre a taxa de fluxo de fluido através do ramo ascendente da alça de Henle e a primeira parte do túbulo contorcido distal de néfrons individuais, e a taxa de filtração glomerular através do mesmo néfron. Assim, a diminuição da taxa de fluxo aumenta a filtração e vice-versa. Esse processo tende a resultar na apresentação de uma carga constante de soluto ao túbulo contorcido distal.

A autorregulação é mediada pela constrição e dilatação da arteríola aferente por fatores como prostaglandinas renais, adenosina e o sistema renina-angiotensina, em resposta a alterações na absorção de cloreto na mácula densa. Esse mecanismo se torna mais sensível quando o volume de LEC está diminuído e vice-versa.

A autorregulação tubuloglomerular não deve ser confundida com o equilíbrio glomerulotubular, a alteração na reabsorção de sódio tubular proximal em resposta a alterações in TFG que foi discutida anteriormente no [Capítulo 4](#).

O papel da ureia. A ureia tem um papel essencial na geração de hipertonicidade medular. O ramo ascendente grosso da alça de Henle é permeável à ureia (e sódio), mas não à água. O movimento da ureia abaixo de seu gradiente de concentração no interstício contribui significativamente para a hipertonicidade medular; a porção medular interna do ducto coletor (veja adiante) também é permeável à ureia. A má capacidade de concentração dos rins no recém-nascido se deve à reduzida disponibilidade de ureia para manter a hipertonicidade medular. Em adultos, o poder de concentração renal depende de uma adequada ingestão de proteína (a fonte de ureia), e menor na dieta com baixo teor de proteína.

O túbulo contorcido distal

Essa parte do néfron é responsável pelo “ajuste fino” da composição urinária. A aldosterona estimula a reabsorção de sódio, gerando um gradiente eletroquímico que permite a secreção (e, portanto, a excreção) de potássio e íons hidrogênio. A função tubular distal normal é essencial para a manutenção da homeostase dos íons hidrogênio.

O ducto coletor

Essas estruturas se estendem das extremidades do túbulo contorcido distal até as papilas renais. Sua principal função é permitir a reabsorção de água livre de soluto e, desse modo, regular a osmolalidade da urina. Isso é obtido pela ação da vasopressina (hormônio antidiurético). As células dos ductos coletores geralmente são impermeáveis à água. Sob a influência da vasopressina, canais de água aquaporina-2 são inseridos na parede tubular, de tal modo que eles se tornam permeáveis, possibilitando que a água se mova para fora do fluido hipotônico do lúmen tubular para dentro do interstício hipertônico, produzindo urina concentrada. Na ausência de vasopressina, não há remoção de água e a urina é hipotônica.

Os extremos alcançáveis de osmolalidade da urina são 30 a 1.400 mmol/kg. Quando se dilui ao máximo, até 13% da água filtrada é excretada e a taxa de produção urinária é de aproximadamente 16 mL/min; quando está em sua concentração máxima, < 0,5% da filtrada água é excretada e a produção de urina é de apenas 500 mL/24 h.

Algum soluto também é absorvido nos ductos coletores. Na porção cortical, a reabsorção de sódio ocorre em troca de íons potássio e hidrogênio, como nos túbulos contorcidos distais. O segmento medular é parcialmente permeável à ureia, que se move passivamente para dentro do interstício e ajuda a manter a alta osmolalidade da medula.

Diurese. Embora a taxa máxima de fluxo urinário (quando a carga de água está sendo excretada) seja de aproximadamente 16 mL/min (assumindo-se uma carga média de soluto), taxas mais altas são alcançáveis se houver maiores quantidades de solutos não reabsorvidos nos túbulos. Essa diurese osmótica se deve ao efeito osmótico direto dos solutos e a um efeito secundário sobre a reabsorção de sódio. A retenção de água no lúmen dos túbulos proximais aumenta o gradiente de concentração contra o qual o sódio deve ser reabsorvido; o mesmo fator limita a reabsorção de sódio na parte ascendente grossa da alça de Henle, interferindo, assim, na geração de hipertonicidade medular. Esta é a explicação para a diurese característica da hiperglicemia.

DOENÇA RENAL E SUA APRESENTAÇÃO

Introdução

Existem muitas doenças renais específicas; estas podem apresentar características clínicas claramente atribuíveis aos rins (p. ex., menor ou maior eliminação urinária), mas frequentemente têm manifestações sistêmicas (p. ex., “síndrome urêmica” [p. 143] e hipertensão). Os rins também podem estar envolvidos na doença multissistêmica; por exemplo, diabetes melito, distúrbios do tecido conectivo e amiloidose.

Manifestações da doença renal

Há relativamente poucas manifestações importantes da doença renal e nenhuma é específica de qualquer dos distúrbios de base. Elas incluem anúria, oligúria e poliúria; respectivamente, completa ausência, produção diminuída e excessiva produção de urina. A poliúria pode tornar-se notada apenas por causar produção excessiva de urina à noite (noctúria). Estes são geralmente os sintomas de uma função renal perturbada, embora a anúria e a oligúria possam ser secundárias à obstrução do trato urinário e a poliúria decorra de doença extrarrenal que compromete a capacidade renal de concentração da urina.

A frequência urinária (a passagem de urina mais frequente que o normal, mas em volumes totais normais em 24 h) deve ser distinguida da poliúria; esta geralmente relaciona-se com a irritação do trato urinário (p. ex., por infecção), mas também pode ser devido ao aumento de tamanho da próstata. A irritação do trato urinário é geralmente acompanhada por disúria – dor à micção. Pacientes com doença renal podem sentir dor lombar ou apresentar sensibilidade lombar. Cólica renal ou uretérica, uma dor intermitente de considerável gravidade, são características da passagem de cálculos urinários.

Pacientes com doença renal podem apresentar anormalidades sistêmicas, incluindo hipertensão, pirexia, edema e “síndrome urêmica”. Este último termo é empregado para descrever as manifestações da insuficiência renal. A urina pode parecer anormal na doença renal; as causas são discutidas em seção adiante (p. 131).

Finalmente, a doença renal pode ser revelada pela primeira vez por meio de um achado de anormalidade bioquímica, particularmente uma elevada concentração de creatinina plasmática ou ureia, ou por testes positivos de urina com tira reagente para detecção de proteína ou sangue.

Doenças que afetam os rins

Embora os pacientes com doença renal frequentemente se apresentem com uma óbvia anormalidade funcional (p. ex., aumento da creatinina plasmática ou proteinúria), isso não é específico de qualquer doença renal.

A discussão completa sobre a natureza de doenças renais individuais está além do âmbito deste capítulo. Muitas doenças renais afetam especificamente uma parte do rim. A glomerulonefrite, que geralmente é de origem imunológica, pode-se manifestar por diminuições da TFG ou alterações na permeabilidade glomerular (p. ex., causando proteinúria). A glomerulonefrite pode ser de origem renal primária ou ocorrer secundariamente a um distúrbio extrarrenal ([Cap. 8](#)).

Um número considerável de condições, herdadas e adquiridas, limitadas aos rins e com manifestações extrarrenais, pode causar distúrbios da função tubular renal. Eles são discutidos em detalhes no [Capítulo 9](#).

Os rins podem ser afetados por infecção, tumores e distúrbios infiltrativos e degenerativos. Distúrbios generalizados, particularmente choque, hipertensão, doenças do tecido conectivo e diabetes, também são causas frequentes de disfunção renal. Os rins também são suscetíveis aos efeitos de toxinas, incluindo muitos fármacos de uso amplo (p. ex., antibióticos aminoglicosídicos e alguns medicamentos citotóxicos), assim como outras toxinas industriais, e a exposição a tais agentes é outra causa frequente de disfunção renal.

A maior parte deste capítulo é dedicada à discussão da insuficiência renal generalizada, aguda e crônica. Estas são condições potencialmente fatais e o laboratório de bioquímica clínica tem importante participação em seu diagnóstico e tratamento.

A AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Introdução

Muitas técnicas são valiosas na investigação dos rins e da função renal. Os principais grupos de técnicas são os testes laboratoriais, particularmente bioquímicos e imunológicos, imagens radiológicas e o exame histológico do tecido renal geralmente obtido por biópsia percutânea.

Técnicas de imagens: radiografia padrão, ultrassonografia, tomografia computadorizada, imagens por ressonância magnética, uso de radionuclídeos e escaneamento *duplex*, podem fornecer valiosa informação anatômica. Essas técnicas podem ser usadas para diagnosticar, por exemplo, anormalidades estruturais, tumores, hidronefrose, doença policística e a formação cicatricial da pielonefrite. Técnicas radionuclídicas também podem dar informação referentes à função renal, particularmente sobre a função dividida (a função separada dos dois rins) e a função glomerular. O escaneamento *duplex* é um bom teste de triagem para avaliar o fluxo sanguíneo renal antes da realização de angiorressonância magnética ou angiografia renal.

Dentre os marcadores imunológicos úteis estão detecção, no soro, de anticorpos contra a membrana basal glomerular (positivos na síndrome de *Goodpasture*); anticorpos que reconheçam o citoplasma dos neutrófilos (na vasculite); anticorpos antinucleares e anticorpos anti-DNA de dupla fita (no lúpus eritematoso sistêmico); componentes do complemento (em vários tipos de glomerulonefrite) e anticorpos antiestreptolisina O (na glomerulonefrite pós-estreptocócica). Técnicas imunológicas

também são amplamente usadas no exame histológico do tecido renal. No entanto, em vista do papel crucial dos rins na homeostase do fluido corporal, não surpreende que investigações bioquímicas que indicam transtornos da homeostase sejam os testes de função renal de uso mais amplo. O restante desta seção cobre esses testes.

Testes bioquímicos da função renal

Urinálise

A avaliação da função renal deve iniciar com o exame da urina. Observações simples na urina ainda contribuem para a investigação de pacientes com suspeita de doença renal. Para serem válidas, elas devem ser realizadas em amostra de urina fresca.

Aparência. A cor normal da urina se deve aos pigmentos de urocromo, e a profundidade da coloração, que pode variar de cor de palha clara ao âmbar profundo, depende da concentração urinária. Há muitas causas de coloração anormal da urina, e algumas das encontradas com mais frequência são indicadas no [Quadro 7.2](#). Em alguns casos, a cor depende do pH. A distinção entre hemoglobina ou mioglobina e outras causas de urina marrom-avermelhada pode simplesmente ser realizada testando a urina com uma tira reagente adequada; tanto a mioglobina como a hemoglobina produzirão uma reação positiva para “sangue”.

QUADRO 7.2

Algumas causas de coloração urinária anormal

Azul-esverdeada

- Azul de metileno
- Infecção por *Pseudomonas*
- Riboflavina

Rosa-laranja-vermelho

- Hemoglobina
- Mioglobina
- Fenolftaleína
- Porfirinas
- Rifampicina

Vermelho-marrom-preto

- Hemoglobina
- Mioglobina
- Hemácias
- Ácido homogentísico
- Levodopa
- Melanina
- Metildopa

Turbidez em uma amostra fresca sugere infecção, mas pode também se dever à presença de gordura em pacientes com síndrome nefrótica. A presença de quilo na urina pode causar turbidez tão intensa, que a urina terá aparência leitosa. Qualquer quantidade de espuma acima de escassa, quando a urina é agitada, sugere proteinúria. O odor anormal mais frequente é o de amônia, devido à presença de micróbios que decompõem a ureia, seja porque o paciente tem uma infecção urinária ou, em amostras velhas, por causa de contaminação.

Densidade específica e osmolalidade. Ambas dão uma indicação da concentração da urina. Quando é necessário o conhecimento preciso desta (p. ex., em testes de capacidade de concentração renal), as medições de osmolalidade são essenciais. A avaliação da densidade específica com tira reagente pode, algumas vezes, ajudar na interpretação de um teste de triagem para proteinúria, uma vez que podem ocorrer resultados falso-negativos com a urina muito diluída, e vice-versa. No entanto, essas tiras reagentes detectam somente as espécies iônicas, e subestimam a densidade específica se estiverem presentes outras substâncias (p. ex., glicose).

pH. A urina normal é ácida, exceto após as refeições. Medições do pH urinário são importantes na investigação de formadores de cálculo renal e fazem parte de um teste de acidificação urinária na investigação por suspeita de acidose tubular renal.

Glicose. Pode ocorrer glicosúria por aumento da concentração de glicose sanguínea ou por causa de um baixo limiar renal para a glicose, devido à reabsorção tubular proximal prejudicada. No último caso, a concentração de glicose no sangue será normal. A glicosúria renal é discutida em mais detalhes no [Capítulo 9](#).

Proteína. Proteinúria é uma importante característica da doença renal. A excreção normal de proteína urinária é < 200 mg/24 h, e não é detectável com os reagentes padrões (p. ex., Albustix®). A proteinúria patológica pode ser:

- De alto fluxo (devido à elevação das concentrações plasmáticas de proteínas de baixo peso molecular)
- Glomerular (por aumento da permeabilidade glomerular à proteína)
- Tubular (decorrente de diminuição da reabsorção tubular de proteína filtrada ou reabsorção saturada)
- Secretada (derivada do epitélio do trato urinário).

Mais detalhes sobre causas, detecção e investigação da proteinúria são discutidos no [Capítulo 8](#), e não serão considerados de forma mais extensa aqui.

Sedimento urinário. O exame microscópico do sedimento obtido por centrifugação de amostra fresca de urina geralmente revela algumas células (p. ex., eritrócitos, leucócitos polimorfonucleares e células derivados do rim e trato urinário), cilindros hialinos (ou, raramente, granulares) compostos de uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall), e algumas vezes gotículas de gordura, emaranhados de muco e grânulos de pigmento.

Podem ocorrer aumentos em quaisquer destes sedimentos nas doenças renais. Em geral, cilindros anormais também estão presentes. Estes são acreções de uromodulina com outro material; por exemplo, células ou restos celulares. Cilindros de hemácias sugerem hematúria decorrente da doença glomerular, enquanto os cilindros de leucócitos sugerem a presença de leucócitos nos túbulos renais. Na pielonefrite aguda, ocorre aumento de polimorfos e vários tipos de cilindro, em contraste com a infecção de trato urinário inferior quando os polimorfos, e não os cilindros, estão aumentados. O exame microbiológico na pielonefrite aguda geralmente revelará bacteriúria. Na glomerulonefrite aguda, a hematúria provoca a aparência marrom-avermelhada ou esfumada da urina, e o sedimento contém grande número de hemácias e leucócitos, hemoglobina e outros cilindros. Na glomerulonefrite crônica, a quantidade de sedimento é muito menor, mas geralmente há excesso de hemácias dismórficas, o que sugere que as hemácias atravessaram a membrana glomerular. Cilindros de hemácias e hemoglobina às vezes estão presentes. Cilindros granulares são vistos no sedimento urinário em muitas doenças renais, mas particularmente na necrose tubular aguda; nessa condição, muitas vezes, também estão presentes cilindros contendo células tubulares; no entanto, os cilindros de hemácias são incomuns. Cristais característicos podem ser vistos quando substâncias específicas estão presentes em excesso ou o pH da urina promove cristalização; por exemplo, cristais hexagonais de cistina, cristais birrefringentes de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio ou cristais de ácido úrico ([Cap. 9](#)).

Outras substâncias. Muitas outras substâncias podem ser detectadas na urina em circunstâncias apropriadas (p. ex., fármacos ou bilirrubina). Sua presença se deve à função excretória normal dos rins e não são um reflexo de disfunção renal; assim, não serão considerados de forma mais ampla aqui.

Medição da taxa de filtração glomerular

A filtração glomerular é essencial para a função renal, e as investigações destinadas a medir a TFG são os testes de função renal realizados com mais frequência. Os fatores que determinam a TFG foram discutidos anteriormente. Sua medição tem como base o conceito de *clearance* – a determinação do volume plasmático do qual a substância é completamente removida (o plasma é “depurado” da substância) por filtração glomerular durante sua passagem através do rim. O *clearance* é um conceito teórico; dessa maneira, nenhuma substância é depurada completamente do plasma. No entanto, apesar disso, ele é usado como uma medida válida da TFG.

Para que o *clearance* de uma substância se iguale à TFG, ela deve ser filtrada livremente pelos glomérulos e eliminada do corpo exclusivamente por essa via (p. ex., não deve ser metabolizada pelo fígado ou secretada na urina ou reabsorvida a partir dela). A substância deve ser atóxica e a medição exata deve estar facilmente disponível na rotina laboratorial. O *clearance* de uma substância requer medições da concentração plasmática e da taxa de excreção urinária:

$$\text{Depuração} = (U \times \dot{V})/P$$

Em que U é a concentração da substância na urina, \dot{V} é a taxa de formação da urina e P é a concentração plasmática da substância. Deve-se notar que \dot{V} é uma taxa; tem dimensões (volume/tempo) e sua determinação requer a coleta e a medição da quantidade total de urina formada durante um período de tempo conhecido. As unidades das várias quantidades geralmente são ajustadas de modo que a depuração seja expressa em mL/min.

As propriedades críticas de algumas das substâncias usadas nas medições da depuração para avaliar a TFG são mostradas na [Tabela 7.1](#).

TABELA 7.1 Propriedades das substâncias usadas para avaliar a taxa de filtração glomerular

Propriedade ^a	Ureia	Creatinina	Inulina	^{99m} Tc-DTPA
Não ligada à proteína	Sim	Sim	Sim	Sim
Filtradas livremente pelo glomérulo	Sim	Sim	Sim	Sim
Nem secretada nem absorvida no néfron	Absorção relacionada com o fluxo	Alguma secreção	Sim	Sim
Taxa constante produzida por via endógena	Não	Sim	Não	Não
Facilmente medida	Sim	Sim	Não	Não

^aA substância ideal teria todas essas propriedades. DTPA, ácido dietilenotriaminopentacético.

A depuração também pode ser usada para determinar o fluxo renal plasmático, usando uma substância como o ácido *p*-amino-hipúrico, que é quase completamente eliminado do sangue em única passagem através dos rins pela combinação de filtração glomerular e secreção.

Depuração de inulina. A inulina é um polissacarídeo vegetal que preenche todos os critérios fisiológicos mencionados na seção anterior. A medição da depuração de inulina continua a ser o “padrão-ouro” para a estimativa da TFG. No entanto, é um procedimento relativamente complexo e, embora haja *kits* de teste disponibilizados comercialmente, é raro o seu uso na prática clínica. Em essência, o teste envolve a injeção de uma dose de inulina em *bolus*, seguida da manutenção da infusão destinada a produzir uma concentração plasmática constante. Uma vez conseguido isso, uma série de amostras de urina cronometradas é coletada e se extrai sangue para a medição de inulina nos pontos médios dos períodos de coleta. A TFG é considerada a média das depurações de inulina de cada período.

Depuração de creatinina. Creatinina é uma substância endógena, um produto normal do metabolismo muscular. Sua taxa de produção é muito constante no dia a dia, sendo determinada pelo volume muscular e não pela atividade. A creatinina é removida do corpo principalmente pela filtração glomerular, e sua depuração pode ser medida como um índice da TFG, embora, no Reino Unido, seja usada com frequência muito menor que no passado.

A creatinina é ativamente secretada na urina, de modo que sua depuração tende a superestimar a TFG. Esse efeito tem pouco significado nas taxas normais de filtração, e a razão (depuração de creatinina/inulina) fica entre 1,1 e 1,2. No entanto, na doença renal avançada, a contribuição da secreção ativa para a quantidade total de creatinina excretada na urina se torna alta em relação à quantidade filtrada, e a depuração de creatinina pode superestimar significativamente a TFG real. Isso ocorre apesar do fato de que, na insuficiência renal estabelecida, a degradação bacteriana da creatinina secretada no intestino pode contribuir com aproximadamente 2 mL/min para a depuração total.

As imprecisões surgidas nos problemas metodológicos na medição de creatinina foram em grande parte superadas, mas a principal causa de imprecisão na determinação da TFG pela depuração de creatinina é a acurada medição do volume de urina. Tradicionalmente, os pacientes são solicitados a coletar urina por um período de 24 h. Este é um período conveniente, mas requer que o paciente elimine completamente a urina no início do período de 24 h e colete toda a urina eliminada nas 24 h seguintes, realizando uma coleta final ao término desse período. As possibilidades de erros resultantes de uma coleta incompleta são consideráveis e, mesmo em condições ideais (p. ex., em uma unidade metabólica com pacientes altamente motivados), o coeficiente de variação das medições repetidas em um mesmo indivíduo é > 10%. A diferença crítica (a quantidade pela qual duas estimativas devem diferir para resultar em probabilidade de 95% de ter havido uma alteração real na TFG), portanto, é > 33%. A acurácia das estimativas da TFG pela medição da depuração de creatinina pode ser melhorada fazendo-se duas ou mais coletas consecutivas de urina em 24 h, mas isso geralmente não é prático, ainda que seja aceitável para o paciente.

Contudo, não há nada de especial sobre o período de 24 h. O uso de períodos mais curtos, embora seja mais conveniente para o paciente, pode reduzir a acurácia pelo inadequado esvaziamento da bexiga, mas uma boa solução é fazer uma coleta durante a noite. Contanto que a bexiga seja esvaziada no início do teste (antes de se recolher) e quando a coleta final tiver sido realizada (ao se levantar), a taxa de produção urinária pode ser calculada e substituída pela fórmula $(U \times V)/P$.

É essencial que seja empregado um método confiável para medir as concentrações de creatinina plasmática e urinária. Ensaios colorimétricos tendem a superestimar a creatinina, uma vez que eles detectam cromógenos não creatinínicos. No entanto, mesmo quando se utilizam métodos confiáveis, deve-se avaliar que a depuração da creatinina baseia-se em quatro medições: concentrações plasmáticas e urinárias de creatinina, volume e tempo de urina. Cada um tem uma imprecisão inerente, e a variância analítica geral será a soma de cada variância.

Concentração plasmática de creatinina. O modo de manejo da creatinina pelo rim, aliado ao fato de que, em qualquer indivíduo, a taxa de produção é relativamente constante no dia a dia, significa que a concentração plasmática de creatinina pode ser usada apenas como um índice da função renal. No entanto, apesar de ser amplamente usada, ela tem várias desvantagens e estas devem ser lembradas ao interpretar as concentrações plasmáticas de creatinina. Talvez a mais importante se torne aparente pela consideração da fórmula familiar $(U \times V)/P$ para derivar a TFG. A concentração plasmática da

creatinina é *inversamente*, e não *diretamente*, relacionada com TFG. Isso significa que um gráfico da concentração plasmática de creatinina contra a TFG tem o formato de uma hipérbole (Fig. 7.4). Em qualquer concentração de creatinina, a divisão da TFG dobrará a concentração plasmática de creatinina. No entanto, por causa da ampla faixa de referência para a concentração plasmática de creatinina na população saudável, isso significa que, em um indivíduo, essa concentração pode estar dentro dos limites de referência, ainda que apenas metade da TFG seja normal.

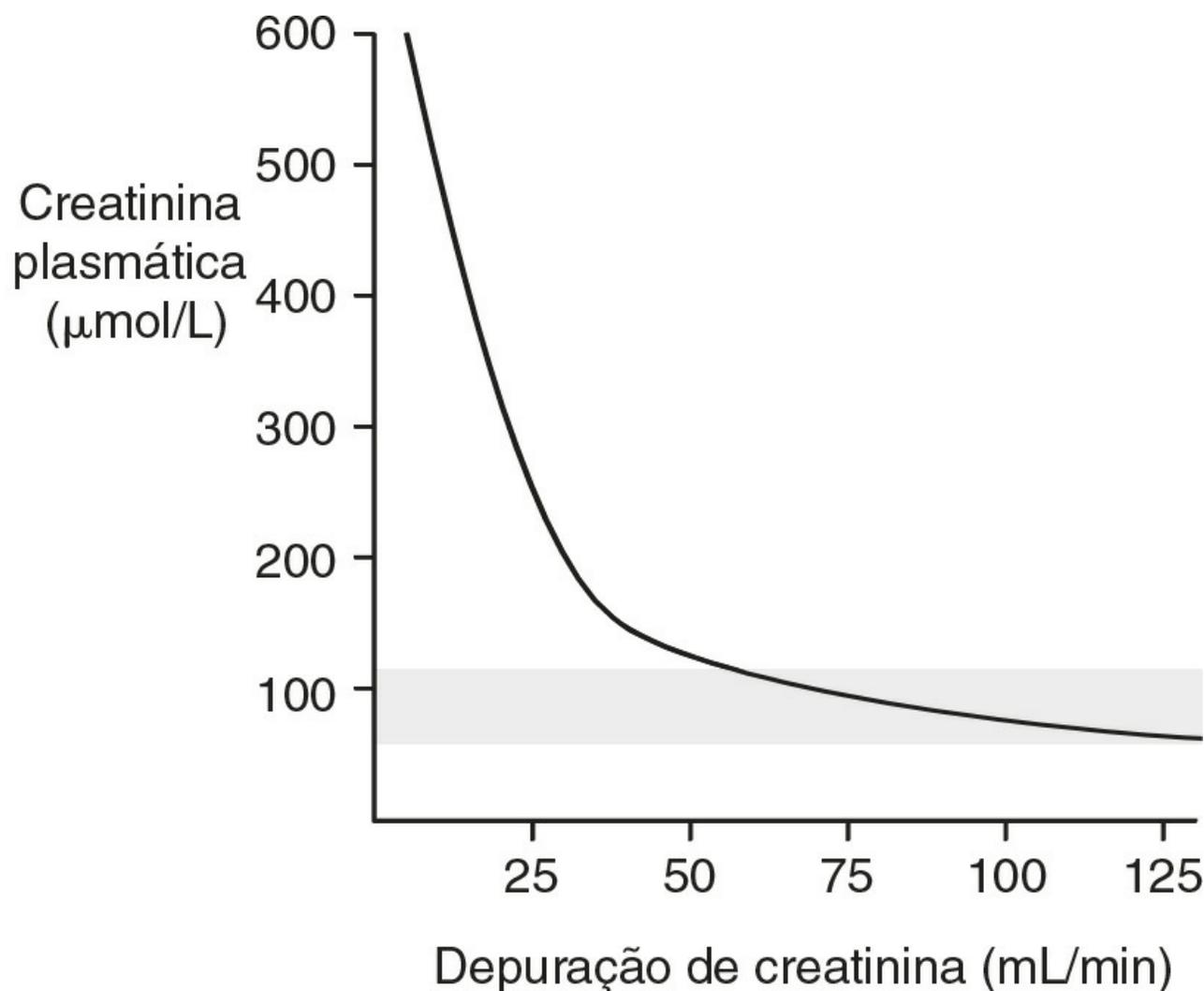


FIGURA 7.4 ■ Relação entre a depuração de creatinina e a concentração plasmática de creatinina. Como a depuração está relacionada com a recíproca da concentração plasmática, pode ocorrer perda considerável da função renal sem que a concentração plasmática de creatinina se eleve acima da variação de referência (sombreado).

Isso é de importância crítica para a prática clínica, uma vez que, na doença renal inicial (quando supostamente a intervenção terapêutica seria mais benéfica), a concentração plasmática de creatinina pode estar “normal” – ou seja, dentro da variação de referência – ainda que a TFG esteja reduzida. A concentração plasmática de creatinina é, portanto, um índice relativamente insensível de um leve comprometimento funcional renal. Em valores baixos da TFG, no entanto, torna-se extremamente sensível, embora sua acurácia decline por causa da maior contribuição da secreção tubular para a excreção renal geral.

Outros fatores a serem considerados na avaliação do significado das concentrações plasmáticas de creatinina incluem massa muscular, dieta (uma refeição recente incluindo carne, particularmente se ensopada, pode causar aumento transitório na concentração plasmática de creatinina) e a presença no plasma de substâncias que interferem no ensaio. Cetonas, bilirrubina, cefalosporinas e espironolactona todas são implicadas, dependendo do método usado, mas especialmente em sistemas de ensaio com base em Jaffé-(ácido pícrico). É dito que os ensaios enzimáticos para creatinina são mais específicos que os métodos colorimétricos mais antigos, mas ainda são propensos à interferência de certos fármacos, como acetilcisteína e fenindiona.

A importância da massa muscular é exemplificada pelas alterações que ocorrem com o envelhecimento. Em indivíduos saudáveis, a TFG (e, portanto, o *clearance* de creatinina) declina com o avanço da idade a partir de aproximadamente o final da quarta década, a uma taxa de aproximadamente 1 mL/min por ano. No entanto, a concentração plasmática de creatinina

geralmente não se eleva com o envelhecimento; isso se deve à diminuição da taxa de produção, que supostamente reflete a tendência à queda da massa muscular com a idade.

Embora a comparação de uma concentração plasmática de creatinina medida com uma variação de referência possa ser enganosa, o fato de que a variação *intraindividual* é inferior à variação *interindividual* significa que a detecção de uma alteração na concentração de creatinina em um indivíduo fornece uma indicação mais sensível de alteração na função renal. Apesar disso, a variância biológica e analítica (mesmo usando os melhores ensaios) resulta em uma diferença crítica de aproximadamente 17% (20 $\mu\text{mol/L}$ em uma concentração plasmática de creatinina de 120 $\mu\text{mol/L}$).

Em pacientes com doença renal avançada, a perda progressiva da função renal com o tempo pode ser expressa com um gráfico de concentração plasmática recíproca de creatinina contra o tempo (uma vez que a TFG é proporcional a $1/[\text{creatinina plasmática}]$). Uma perda constante da função renal fará com que esse gráfico seja retilíneo ([Fig. 7.5](#)). Esses gráficos são úteis em pacientes com função renal em declínio irreversível para ajudar a prever quando se tornará necessária a substituição renal, de modo que, por exemplo, sejam fornecidos meios apropriados para o acesso vascular para hemodiálise.

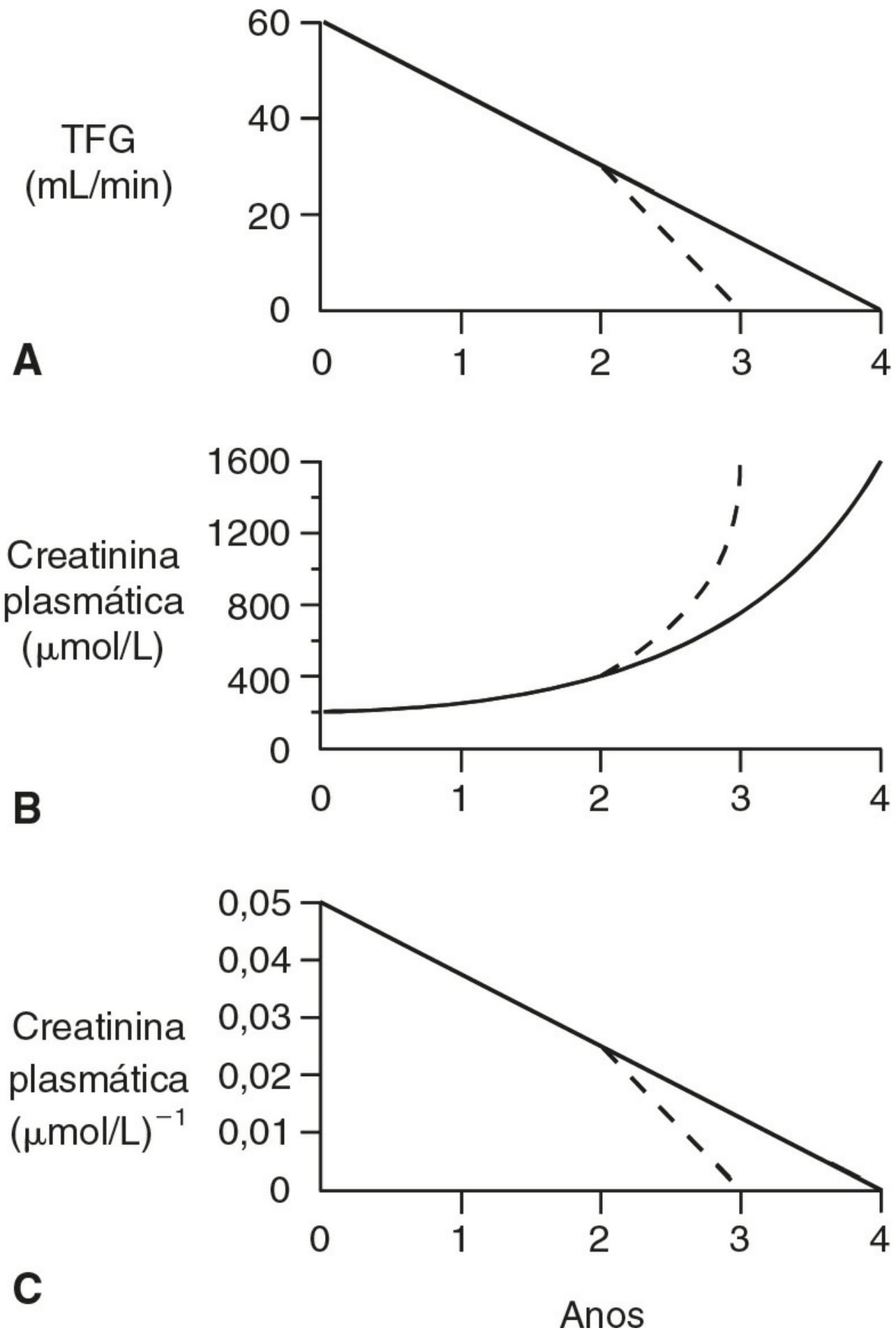


FIGURA 7.5 ■ Progressão da doença renal crônica. Curvas hipotéticas para mostrar (A) o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG); (B) o aumento da concentração plasmática de creatinina e (C) a diminuição da concentração plasmática recíproca de creatinina. As linhas tracejadas mostram as alterações que podem ser esperadas se o declínio na função for acelerado por qualquer razão (Quadro 7.6).

Em vista dos problemas associados à medição da concentração plasmática de creatinina e o *clearance* de creatinina, a aplicação prática dessas medições aos pacientes com (ou com suspeita de ter) doença renal não é simples. Uma vez que a taxa de produção de creatinina é relativamente constante na maioria dos indivíduos (sendo a suposição essencial que a massa corporal magra é constante), uma abordagem é medir a TFG (preferivelmente com o uso de uma técnica confiável, veja adiante) e a concentração plasmática de creatinina simultaneamente e, então, proceder a medições em série da creatinina plasmática.

Depuração de creatinina calculada e taxa de filtração glomerular estimada. Tendo em vista que a creatinina eliminada pelo rim é quase inteiramente derivada do músculo, e que a massa muscular está relacionada com a massa corporal e com a idade, é possível derivar fórmulas para estimar a depuração de creatinina e, portanto, a TFG, a partir da concentração plasmática de creatinina. Mais de 25 diferentes fórmulas foram sugeridas para corrigir por idade, peso, gênero e origem étnica. Dessas fórmulas, a equação empiricamente derivada de Cockcroft e Gault é uma das primeiras e mais bem conhecidas. No entanto, esta e todas as fórmulas similares dependem das medições da creatinina plasmática, e sua acurácia pode ser prejudicada por todos os fatores que a afetam. As primeiras fórmulas, incluindo a de Cockcroft e Gault, foram derivadas com o uso de métodos com base em Jaffé para a medição de creatinina. Os laboratórios devem levar em consideração a relação entre seu ensaio de creatinina e o ensaio original usado para derivar qualquer equação, antes de aconselhar os clínicos sobre a interpretação. Nenhuma das equações de correção tem bom desempenho na variação fisiológica da TFG, o que limita sua utilidade; por exemplo, no monitoramento de pacientes com diabetes ou na avaliação de doadores potenciais de rim.

Cockcroft e Gault. A fórmula de Cockcroft e Gault para homens é:

$$C_{cr} = [1,224 \{ (140 - \text{idade}) \times \text{peso} \} / Cr_p] \text{mL/min}$$

Em que C é a depuração de creatinina, Cr_p é a concentração de creatinina plasmática em $\mu\text{mol/L}$, a idade é medida em anos e peso é o peso corporal em quilogramas. Para mulheres, a C_{cr} é 15% menor que para homens, de modo que o número 1,224 na fórmula acima é substituído por 1,04.

Modificações da fórmula são necessárias antes de seu uso em crianças ou adultos obesos, pois ela assume que o aumento do peso está relacionado com o aumento do músculo e não de massa adiposa. As fórmulas desenvolvidas para crianças são particularmente úteis, uma vez que há consideráveis dificuldades práticas para a realização de coletas quantitativas de urina nesse grupo etário. A estimativa mais comum usada no Reino Unido é a fórmula de Schwartz:

$$\text{TFG} = 49 \times \text{comprimento} / Cr_p \text{mL/min} / 1,73 \text{m}^2$$

Em que o comprimento é medido em centímetros e a creatinina plasmática em $\mu\text{mol/L}$.

MDRD. O Reino Unido adotou o sistema originalmente planejado nos Estados Unidos para derivar uma estimativa da TFG (TFGe), que pode ser usada para a triagem da população para detecção de doença renal. Isso tem como base o estudo da equação abreviada MDRD (*modification of diet in renal diseases*). É uma estimativa útil da TFG em adultos até um valor de 60 mL/min por 1,73 m² de área de superfície corporal. A equação foi desenvolvida a partir de medições em uma amostra independente de 1.070 indivíduos. Mais de 90% das estimativas estavam dentro de 30% da TFG medida (usando ¹²⁵I-*iodalamato*), e apenas 2% apresentaram erro superior a 50%.

Há quatro variáveis (idade, sexo, etnia e concentração de creatinina), mas a equação requer apenas um valor bioquímico. A equação está sendo validada em outros grupos de pacientes, incluindo aqueles com diabetes tipo 1 sem microalbuminúria, aqueles com leves reduções da função renal ou TFG normal, e populações não norte-americanas (p. ex., indianos e chineses).

A equação MDRD original incluiu duas variáveis adicionais (albumina e ureia), mas há pouca vantagem em seu uso, visto que qualquer pequeno ganho em acurácia é compensado pelo aumento da variabilidade das medições extras.

A fórmula MDRD abreviada para caucasianos é:

$$\text{TFGe (mL/min/1,73 m}^2) = 175 \times \{ (\text{plasma [Cr]} \text{ em } \mu\text{mol/L}) / 88,4 \}^{-1,154} \times (\text{idade em anos})^{-0,203}$$

O fator 88,4 é necessário para converter $\mu\text{mol/L}$ em mg/dL (de cujas unidades a fórmula foi derivada). Essa equação aplica-se a homens; para mulheres, o resultado é multiplicado por 0,742; para afro-caribenhos, é multiplicado por 1,212.

A fórmula MDRD abreviada original tinha 186 como o multiplicador em vez de 175; a alteração foi feita para alinhar a fórmula a medições de creatinina efetuadas por métodos cuja calibração é rastreável até o método de referência (diluição do isótopo com espectrometria de massa).

Em um estudo de medições de creatinina sérica em laboratórios, o viés médio para o grupo do método, para uma amostra com um valor atribuído de 79,7 $\mu\text{mol/L}$, variou de $-5,25$ a $+27,4$ $\mu\text{mol/L}$. Para padronizar valores para TFGe, o UKNEQAS (UK National External Quality Assessment Service) calculou correções adicionais (ajustadores de inclinação e segmento de reta) para alinhar os métodos de cada fabricante com o método de referência.

Deve-se notar que a equação MDRD para TFGe não foi validada para uso em crianças, lesão renal aguda, gravidez, estados edematosos, doenças com perda de massa muscular, amputados ou indivíduos desnutridos. É menos preciso em indivíduos obesos do que em magros. Quando a TFGe é > 60 mL/min, muitos laboratórios referem o valor como > 60 mL/min por $1,73$ m^2 , devido à menor precisão e acurácia em valores mais altos de TFG. Valores acima de 90 mL/min nunca devem ser referidos como um número absoluto, porque a correlação com a TFG é pequena.

DRC-EPI. O grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration produziu uma série de fórmulas a partir de dados acumulados de vários estudos, que se correlacionam melhor com a TFG medida do que a fórmula MDRD original, especialmente em valores > 60 mL/min por $1,73$ m^2 . No entanto, a TFG é superestimada em certos grupos de pacientes, especialmente aqueles com baixo índice de massa corporal. Diferentes fórmulas são aplicadas dependendo do valor da creatinina sérica. Outros detalhes estão disponíveis nos *sites* de várias organizações renais.

Definição de DRC usando TFGe. Uma persistente redução da TFGe (< 60 mL/min) é definida como doença renal crônica (DRC). No entanto, os pacientes com marcadores de dano renal – como albuminúria persistente ou anormalidades nas imagens (como rins policísticos) ou na biópsia renal – são definidos com tendo DRC mesmo que sua TFGe seja normal.

O estágio de DRC pode ser atribuído com base no grau de redução da TFG renal, independentemente do diagnóstico, de acordo com a classificação da Kidney/Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) (Tabela 7.2), e usada para guiar o tratamento apropriado.

TABELA 7.2 Estágios da doença renal crônica

Estágio	Descrição	TFGe ^a (mL/min por 1,73 m ²)	Ação ^b
1	Dano renal com TFG normal ou \uparrow TFG	≥ 90	Diagnóstico e tratamento de condições comórbidas, alentecimento da progressão, redução do risco de doença cardiovascular
2	Dano renal com leve \downarrow TFG	60–89	Estimar a progressão
3 ^a	\uparrow Moderada da TFG	45–59	Avaliar e tratar as complicações
3 ^b		30–44	
4	\downarrow Grave da TFG	15–29	Preparação para terapia de substituição renal
5	Insuficiência renal estabelecida	< 15 (ou diálise)	Terapia de substituição (se a uremia estiver presente)

O sufixo “p” é usado para todos os estágios da DRC para denotar a presença de proteinúria confirmada por testes laboratoriais.

^aTFGe é a TFG estimada.

^bInclui a ação dos estágios precedentes. Tabela com base na classificação da doença renal crônica da National Kidney Foundation K/DOQI com modificações recomendadas pelas diretrizes UK NICE.

Cistatina C. Esta é uma proteína de baixo peso molecular (13,4 kDa), um inibidor de cisteína protease que está presente na superfície de todas as células nucleadas e das quais é secretada para o plasma e excretada por filtração glomerular. Sua concentração plasmática é muito menos dependente que a de creatinina em peso e altura, massa muscular, idade ou sexo, e muitos estudos sugeriram que sua concentração plasmática é um índice mais sensível de leve comprometimento renal do que de creatinina. Estimativas de TFG com base em medições de cistatina C, isoladamente ou combinada com creatinina, são mais precisas que aquelas com base em creatinina somente. A concentração plasmática de cistatina C pode estar aumentada na malignidade, hipertireoidismo e pelo tratamento com corticosteroides (uma desvantagem em receptores de transplante de rim), independentemente da TFG. No entanto, sua maior desvantagem é que tem de ser medida por imunoensaio, que é muito mais caro que as técnicas colorimétricas ou enzimáticas usuais empregadas para medir a creatinina. Embora não esteja amplamente disponível nos laboratórios rotineiros no Reino Unido, a medição pode ter um papel na detecção do comprometimento renal inicial em pacientes com extremos de volume muscular, tais como fisiculturistas e mulheres idosas pequenas e em meninos adolescentes pós-púberes, para os quais as variações de referência para crianças da creatinina são inapropriadas.

Concentração plasmática de ureia. Embora de grande importância histórica e ainda usada amplamente como um teste de função renal, a medição da concentração plasmática de ureia tem muitas desvantagens para essa finalidade. Ainda que a concentração plasmática de ureia possa dar informações úteis em algumas circunstâncias, particularmente quando pode ser comparada com a concentração plasmática de creatinina, a última, apesar dos problemas discutidos anteriormente, é o teste de função renal mais confiável.

A ureia é o produto final do metabolismo de muitas substâncias nitrogenosas, particularmente aminoácidos. É filtrada livremente no glomérulo, mas sua concentração plasmática depende, em parte, de sua taxa de formação, que pode variar amplamente de acordo com a taxa geral do *turnover* de proteína e também pode ser afetada pela função hepática. Por exemplo, a concentração plasmática de ureia geralmente sobe após um sangramento gastrointestinal, devido ao aumento da formação de ureia decorrente da digestão do sangue no intestino. Independentemente de qualquer efeito da perda sanguínea na TFG, os pacientes com insuficiências hepática e renal combinadas podem ter concentrações plasmáticas de ureia normais devido à produção diminuída, apesar da menor excreção. Há significativa reabsorção passiva de ureia do lúmen do néfron, e essa aumenta nas altas concentrações plasmáticas de ureia (como na insuficiência renal) e se a taxa de fluxo de fluido através do néfron for baixa (como ocorre quando a TFG está diminuída pela desidratação). A observação familiar de que concentração plasmática de ureia tende a se elevar antes da creatinina em pacientes com comprometimento renal “pré-renal” (p. 138) reflete esse último fato.

β_2 -microglobulina plasmática. Essa proteína, um componente do complexo de histocompatibilidade principal (HLA), é secretada no plasma a uma taxa constante e, tendo um peso molecular de apenas 11,815 Da, passa livremente através dos glomérulos. Como consequência, sua concentração plasmática costuma ser muito baixa (< 2 mg/L), mas eleva-se se a função renal estiver comprometida e pode chegar a 40 mg/L. Há uma relação direta entre a concentração plasmática de β_2 -microglobulina e TFG, mas sua medição não foi amplamente adotada para estimar a TFG por razões metodológicas. Além disso, há muitas condições em que a produção de β_2 -microglobulina está aumentada (p. ex., tumores linfóides e algumas doenças inflamatórias), e estas podem resultar em concentrações plasmáticas elevadas que não refletem *clearance* diminuído.

Técnicas isotópicas para medir a taxa de filtração glomerular. Uma série de compostos radiomarcados que são excretados inteiramente ou em grande parte por filtração glomerular foi usada em testes destinados a medir a TFG. Estas incluem ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) marcado com ^{51}Cr , ^{125}I -iodotalamato e ácido $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dietilenotriaminopentacético (DTPA). O Cr-EDTA derivado de TFG é o padrão-ouro isotópico aceito e é usado quando uma estimativa muito precisa de TFG é necessária (p. ex., no exame de doadores potenciais de rim). No tipo de teste mais simples, uma injeção simples em *bolus* é aplicada, e as amostras sanguíneas são cronometradas com precisão e coletadas durante 2 h (pode ser necessário mais tempo em pacientes com comprometimento renal). O logaritmo da radioatividade plasmática é representado em gráfico contra o tempo e extrapolado de volta ao tempo zero, para possibilitar o cálculo do volume de distribuição nocional inicial. A TFG é dada então por:

$$\text{TFG} = V_0 \times (\log_2) t_{\{1/2\}}$$

Em que V é o volume de distribuição nocional inicial e $t_{1/2}$ é a meia-vida para a diminuição da radioatividade plasmática.

Tais métodos comparam-se razoavelmente bem com os resultados da depuração de inulina, mas sua acurácia será maior se forem usadas técnicas clássicas de depuração. Para isso, o composto marcador é administrado durante a diurese de água, sendo efetuada uma série de medições da radioatividade plasmática e urinária. A fórmula da depuração é usada para calcular depurações individuais e a TFG é adotada como uma média destes.

Também se usa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA como um agente de escaneamento renal (embora a dose de radioatividade necessária seja aproximadamente 10 vezes maior para a medição da TFG). No entanto, o escaneamento com câmera gama após a administração desse agente pode ser usado para medir a contribuição de cada rim para a TFG geral.

Outros testes de função renal

Testes de função tubular proximal incluem a medição da reabsorção de fosfato (Cap. 6) e a detecção de aminoacidúria e glicosúria. As causas de glicosúria são discutidas nos Capítulos 9 e 15. A aminoacidúria pode decorrer devido ao aumento da concentração plasmática de aminoácidos (“aminoacidúria do fluxo excessivo”), como ocorre em vários distúrbios herdados do metabolismo do aminoácido, ou na diminuição da reabsorção tubular renal de quantidades geralmente filtradas de aminoácidos (“aminoacidúria renal”). A aminoacidúria renal pode ocorrer devido a defeitos isolados do transporte de aminoácidos ou a disfunção tubular proximal generalizada, e é discutida no Capítulo 9.

Testes de função tubular distal incluem os testes formais de concentração e diluição urinária e de acidificação urinária. Estes são discutidos nos Capítulos 4 e 9. A avaliação da excreção urinária de sódio em relação às necessidades fisiológicas tem participação importante na investigação da função renal em certas circunstâncias, conforme é discutido na seção sobre lesão renal aguda (adiante). Em geral, no entanto, testes de função tubular renal são empregados com frequência muito menor que os testes de função glomerular na investigação da doença renal.

LESÃO RENAL AGUDA (INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA)

Introdução

O termo lesão renal aguda (LRA) foi substituído atualmente por insuficiência renal aguda. A nova terminologia possibilita que os profissionais de saúde considerem a doença como um espectro da lesão. Tal espectro se estende desde as formas menos graves de lesão até a mais avançada lesão que requer terapia de substituição renal (TSR). Clinicamente, LRA caracteriza-se pela rápida redução da função renal, que resulta em falha em manter a homeostase de fluido, eletrólitos e ácido-base. A lesão renal aguda é uma condição potencialmente fatal, e como seu desenvolvimento ocorre, às vezes, em pacientes que já estão gravemente enfermos, apresenta alta mortalidade, apesar da difundida disponibilidade da terapia efetiva de substituição renal.

Em muitos pacientes com LRA, há oligúria (uma taxa de fluxo urinário de < 15 mL/h no adulto). Contudo, esta não se encontra universalmente presente. Em particular, a LRA não oligúrica pode ser vista em pacientes com queimaduras, doença hepática e dano renal induzido por fármacos. Ocasionalmente, não há qualquer produção de urina (anúria). Isso pode ocorrer particularmente na doença renal grave; no entanto, mais frequentemente, se deve à obstrução do trato urinário (da qual é um indício importante).

É importante avaliar que um diagnóstico de LRA por si só é incompleto e não implica qualquer causa em particular. As principais características clínicas de LRA estão resumidas na [Tabela 7.3](#).

TABELA 7.3 Características metabólicas e clínicas de lesão renal aguda

Característica metabólica	Característica clínica
Retenção de produtos residuais nitrogenosos (ureia e creatinina plasmáticas)	Náusea, vômito, soluços, embotamento da consciência, sangramento gastrointestinal etc.
Retenção de sódio e água (geralmente com hiponatremia)	Edema periférico e pulmonar, ascites, derrame pleural
Retenção de potássio (com hiperpotassemia)	Alterações eletrocardiográficas típicas (picos de ondas T, ondas P planas, depressão do complexo QRS) Fraqueza muscular, paralisia, risco de parada cardíaca
Retenção de ácido (acidose metabólica, $\uparrow[H^+]$, \downarrow pH, $\downarrow HCO_3^-$, $\downarrow PCO_2$)	Respiração de Kussmaul, hipotensão

O uso do adjetivo “aguda” tende a enfatizar a importância do período de tempo em que a condição se desenvolve. Mesmo sendo verdadeiro que esse período é geralmente de apenas algumas horas (em contraste com o da doença renal crônica, DRC), a diferença mais fundamental entre essas duas síndromes é que a LRA costuma ser potencialmente reversível, enquanto, na DRC, há perda progressiva e irreversível da função renal durante um período que pode variar de meses a dezenas de anos, levando eventualmente à insuficiência renal estabelecida, uma condição em que a substituição renal (p. ex., diálise a longo prazo ou o transplante) é necessária para a sobrevivência contínua.

Classificação e causas

Como se discutiu anteriormente, os determinantes primários da TFG são a pressão sanguínea hidrostática dos capilares glomerulares, as propriedades físicas intrínsecas dos glomérulos e a pressão hidrostática de fluido nos lúmens dos néfrons. Segue-se que as alterações em qualquer um ou em mais desses parâmetros podem causar diminuição da TFG. A lesão renal aguda é classificada tradicionalmente em causas pré-renais (devido à perfusão renal prejudicada), renais intrínsecas e pós-renais (obstrutivas) ([Quadro 7.3](#)). Essa classificação, ainda que seja particularmente útil na formulação de uma abordagem diagnóstica e de tratamento, tem limitações; em qualquer paciente, mais de um fator pode estar contribuindo para o desenvolvimento de insuficiência renal. Além disso, tanto a LRA “pré-” quanto a “pós-renal” podem levar ao desenvolvimento de dano renal intrínseco. Além disso, a doença renal intrínseca pode ter efeitos prejudiciais sobre a perfusão renal e levar à obstrução do fluxo urinário. Finalmente, a síndrome da lesão renal aguda pode se desenvolver em pacientes com DRC – como ocorre, por exemplo, quando a obstrução completa do fluxo de saída da bexiga leva à retenção de urina e à LRA em um homem cuja função renal está cronicamente prejudicada, como resultado de obstrução parcial devido à hipertrofia prostática.

QUADRO 7.3

Algumas causas de lesão renal aguda

Pré-renais

- Hipovolemia
 - Hemorragia
 - Perda de fluido gastrointestinal
 - Diurese
 - Queimaduras
- Débito cardíaco diminuído

- Choque cardiogênico
- Embolia pulmonar massiva
- Tamponamento cardíaco
- Outras causas de hipotensão
 - Sepses
 - Fármacos vasodilatadores
- Interferência na autorregulação do fluxo sanguíneo renal
 - Inibidores da enzima conversora de angiotensina
 - Inibidores de prostaglandina (p. ex., anti-inflamatórios não esteroides)

Intrínsecas renais

- Glomerulonefrite
- Doença vascular
- Hipertensão grave
- Isquemia
- Nefrotoxinas
 - Antibióticos aminoglicosídeos
 - Anti-inflamatórios não esteroides
 - Meio de contraste de raio X
 - Metais pesados
 - Toxinas animais e vegetais
- Hipercalcemia
- Distúrbios infiltrativos
 - Sarcoidose
 - Linfoma, leucemia

Pós-renais

- Obstrução uretérica bilateral (ou unilateral, se houver apenas um funcional)
 - Cálculos
 - Necrose papilar
 - Tumores
 - Fibrose retroperitoneal
 - Acidente cirúrgico
- Obstrução do fluxo de saída vesical/uretral
 - Estenose uretral
 - Hipertrofia prostática benigna
 - Carcinoma de próstata
 - Bexiga neurogênica

Lesão renal aguda pré-renal

Esse tipo de lesão caracteriza-se, pelo menos em seus estágios iniciais, por ausência de dano renal estrutural, preservação da função tubular normal (p. ex., capacidade de concentração, reabsorção de sódio) e rápida reversibilidade, desde que a causa de base seja tratada de maneira apropriada. Em essência, é uma consequência da reduzida perfusão renal, secundária à insuficiência cardiovascular (hipovolemia e hipotensão) ou a um distúrbio da hemodinâmica intrarrenal. Algumas causas são indicadas no [Quadro 7.3](#). Em muitos hospitais, uma significativa proporção de casos de lesão renal aguda segue-se a trauma ou cirurgia e pode-se exacerbar pela administração de fármacos nefrotóxicos ou condições médicas coexistentes.

Na saúde, o fluxo sanguíneo renal e a TFG permanecem imutáveis em uma ampla faixa de pressões de perfusão renal, mas a queda da pressão de perfusão abaixo de uma média de cerca de 80 mmHg leva à redução do fluxo sanguíneo renal e na TFG.

Mecanismos homeostáticos envolvidos na defesa do volume de LEC incluem aumento da reabsorção de sódio e maior retenção de água. O principal estímulo à reabsorção de sódio ocorre por meio de secreção de aldosterona induzida por angiotensina II. A reabsorção de água é estimulada pelo aumento de secreção de vasopressina; os estímulos à secreção de vasopressina nesse contexto podem incluir hipovolemia, angiotensina II e, se a hipovolemia for decorrente de perda de fluido hipotônico, osmolaridade plasmática aumentada. Além disso, a vasoconstrição de arteríolas glomerulares eferentes pela angiotensina II aumenta a fração filtrada do plasma e, conseqüentemente, o conteúdo de proteína (e pressão oncótica) de sangue nesses vasos e nos capilares peritubulares, aumentando a reabsorção de água tubular proximal.

Diagnóstico

O diagnóstico preciso de LRA pré-renal é importante, uma vez que a rápida intervenção pode evitar a progressão para LRA intrínseca. Na LRA pré-renal, a concentração de ureia plasmática geralmente está aumentada desproporcionalmente à da creatinina. À medida que a taxa de fluxo urinário cai, a difusão da ureia do lúmen do néfron para o fluido intersticial aumenta. A elevação da ureia pode também estar relacionada com maior catabolismo que geralmente está presente como resultado do

distúrbio de base. Em contrapartida, na lesão renal intrínseca, concentrações plasmáticas de ureia e creatinina tendem a se elevar em paralelo.

A urinalise pode ser informativa, e deve ser realizada em todos os pacientes com LRA. Conforme discutido na página 131, outras anormalidades além da presença de cilindros hialinos são incomuns na LRA pré-renal, mas estão presentes invariavelmente na LRA intrínseca. O fato de que a função tubular está intacta na LRA pré-renal é subjacente a uma série de testes diagnósticos (Tabela 7.4). Na LRA pré-renal, as respostas homeostáticas à hipovolemia descritas anteriormente devem maximizar a reabsorção renal de sódio e a retenção de água. Em consequência, a urina tenderá a estar concentrada e a ter baixo conteúdo de sódio, ao passo que se houver dano tubular, haverá falha nessa resposta, e a urina estará diluída e conterá significativas quantidades de sódio. No entanto, em geral, essas conclusões teóricas são apoiadas por observações clínicas, e pode ocorrer considerável sobreposição nos resultados obtidos em pacientes com LRA pré-renal e estabelecida. Deve-se ressaltar que os testes são úteis apenas se houver oligúria, e podem ser invalidados se o paciente tiver recebido um diurético (que aumentará a excreção de sódio até na LRA pré-renal), ou manitol ou um meio de contraste de raio X, os quais aumentam a osmolalidade urinária até na LRA intrínseca.

TABELA 7.4 Testes diagnósticos de valor potencial na diferenciação entre lesão renal aguda pré-renal e intrínseca

Teste	Resultado	
	Pré-renal	Renal intrínseco
Urina [Na ⁺]	< 20 mmol/L	> 40 mmol/L
Osmolalidade urinária/plasmática	> 1,5	< 1,1

Embora esses testes sejam úteis no tratamento, o diagnóstico de LRA intrínseca poderá ser feito somente com base em uma concentração plasmática de creatinina que se eleva inexoravelmente, apesar da correção de quaisquer fatores “pré-renais” que sejam identificados.

Tratamento

O tratamento da LRA pré-renal envolve a rápida restauração da euvolemia, descontinuação de fármacos potencialmente nefrotóxicos e aumento do fluxo tubular para evitar a obstrução tubular. A demora em alcançar a euvolemia aumenta o risco de progressão para lesão renal intrínseca. A reposição de fluidos deve ser realizada com vistas a alcançar um adequado débito cardíaco, mas evitando a sobrecarga de fluido. Em pacientes em choque, pode ser necessário infundir substâncias vasoativas para alcançar uma adequada pressão sanguínea.

Lesão renal aguda intrínseca

A LRA intrínseca pode ser a progressão de uma fase pré-renal, mas muitas condições que causam LRA o fazem sem um componente pré-renal. Nefrotoxinas, doença renal intrínseca (p. ex., glomerulonefrite) e doença sistêmica afetando os rins (p. ex., septicemia) são todas importantes causas de lesão renal (Quadro 7.3).

O termo “necrose tubular aguda” é usado às vezes como sinônimo de “LRA intrínseca”, mas isso é equivocado. A lesão isquêmica e muitas nefrotoxinas causam necrose tubular aguda, mas, em outros casos de lesão renal, a força do dano é originada pelos glomérulos. Embora o tratamento desses pacientes envolva o manejo da lesão renal *per se*, o prognóstico muitas vezes depende da causa de base.

Diagnóstico

A distinção entre LRA pré-renal e intrínseca foi discutida anteriormente. Além disso, a proteinúria geralmente está presente na lesão intrínseca. O sedimento urinário frequentemente contém células epiteliais, livres e em cilindros, e na lesão renal devido à glomerulonefrite, hematúria e cilindros de hemácias estão presentes.

Os distúrbios da bioquímica plasmática são similares em todos os tipos de lesão renal ainda que sem intervenção, eles se tornam mais graves se a LRA pré-renal progredir para lesão intrínseca. As concentrações plasmáticas de ureia e creatinina então tendem a se elevar em paralelo.

Investigações especiais que podem ser valiosas (mas não serão necessárias em todos os casos) incluem radiologia (ultrassom, escaneamento isotópico, imagens de TC e RM) e histologia renal.

O ultrassom é útil na exclusão de obstrução do trato urinário. Ele mostra o tamanho e a espessura cortical dos rins (rins pequenos sugerem cronicidade). Assimetrias do tamanho renal podem sugerir doença renovascular. Isso pode ser confirmado por escaneamento *duplex*. Se imagens pobres forem obtidas, o fluxo sanguíneo pode ser determinado por angiorressonância magnética (ARM). Essa técnica não requer o uso de meio de contraste de raio X, mas em pacientes com TFG < 30 mL/min, o

gadolínio usado como agente de contraste para imagens de RM tem sido implicado no desenvolvimento de uma condição conhecida como fibrose sistêmica nefrogênica. Não existe cura conhecida para essa condição. As imagens de tomografia computadorizada (TC) também são úteis para mais definição das anormalidades anatômicas do trato renal. No entanto, as imagens de TC com contraste podem exacerbar o comprometimento renal por causar nefropatia induzida pelo contraste. Devem, portanto, ser usadas com cuidado em pacientes com lesão renal aguda.

A biópsia renal não será necessária se a causa de LRA for óbvia (p. ex., pós-trauma), mas informará a conduta se o desenvolvimento da lesão renal for inesperado e houver suspeita de doença renal intrínseca (p. ex., glomerulonefrite).

Necrose tubular aguda

Patogênese. Embora a redução da TFG que ocorre com a hipoperfusão renal seja prontamente explicável, a causa de sua persistência após a restauração da circulação é uma questão mais complexa, ainda não totalmente conhecida. Vários mecanismos podem estar envolvidos (Fig. 7.6). Estes incluem vasoconstrição renal contínua em decorrência de: liberação intrarrenal de substâncias vasoativas, como endotelina e prostaglandinas, e de angiotensina II (a secreção de renina pode permanecer alta e é secundária à menor liberação de soluto, especialmente de sódio, para a mácula densa); dano direto aos glomérulos, resultante de redução da filtração; e obstrução física dos lumens dos néfrons por células tubulares edemaciadas ou resíduos tubulares. A difusão de fluido dos lumens dos néfrons para o tecido intersticial, através das paredes tubulares danificadas (estimulada pela diferença nas pressões oncóticas), tenderá a se opor ao processo de filtração glomerular.

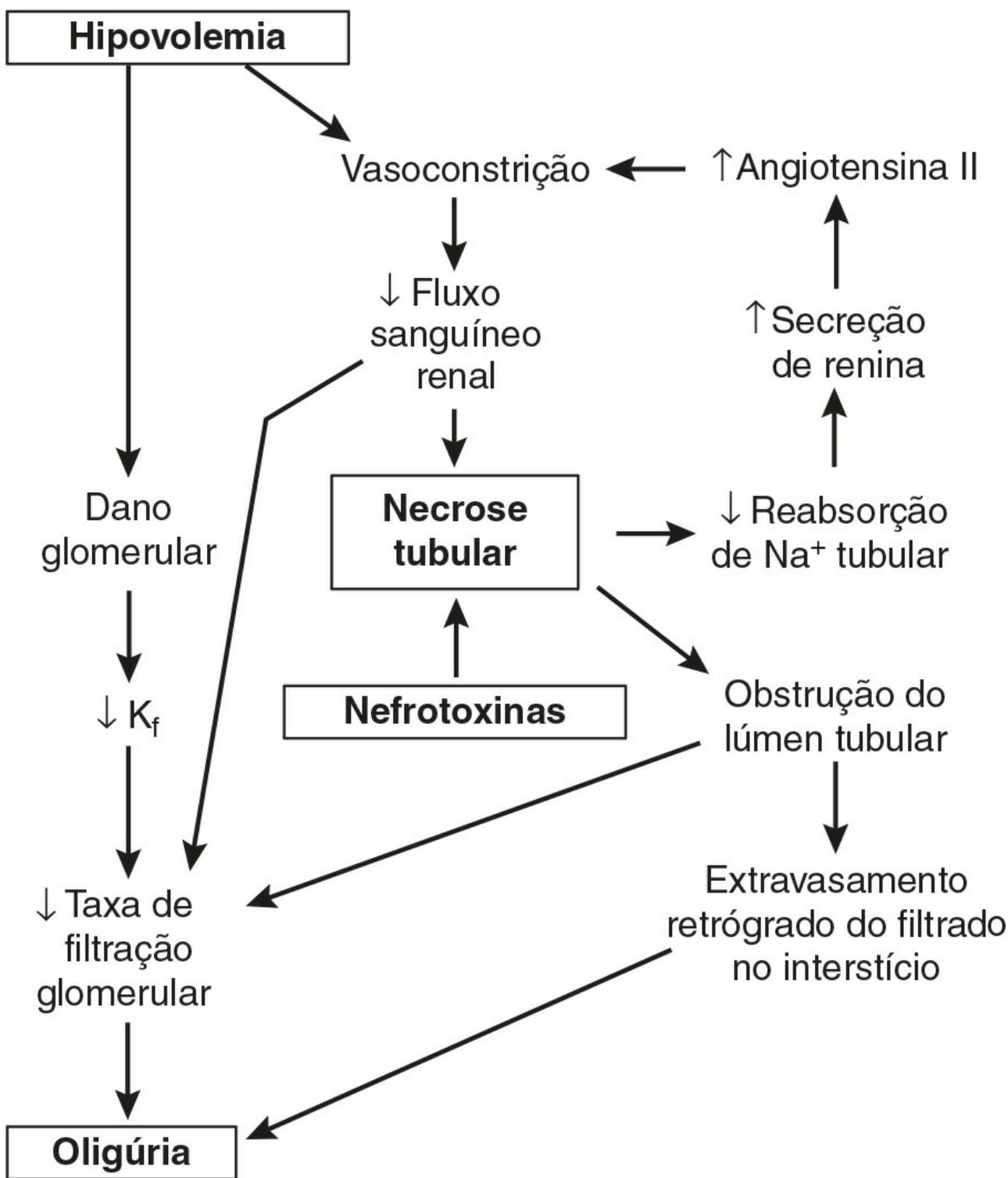


FIGURA 7.6 ■ Fatores envolvidos na patogênese da oligúria na necrose tubular aguda. K_f , coeficiente de ultrafiltração glomerular.

Evidências de estudos com modelos experimentais suportam todos esses mecanismos. Em todas as probabilidades, todos estão envolvidos na patogênese da necrose tubular aguda, mas as relativas contribuições dos vários mecanismos provavelmente serão diferentes em cada caso.

No entanto, independentemente de qual for a causa, a lesão (seja nefrotóxica ou isquêmica) parece ser central ao desenvolvimento de necrose tubular aguda, e a restauração da função renal normal requer não apenas a restauração da filtração glomerular, mas também a regeneração do epitélio tubular dos néfrons.

História natural. A história natural da necrose tubular aguda (NTA) pode ser dividida em três fases: inicial, a fase oligúrica; diurética, quando a filtração glomerular começa a se restaurar, mas a combinação de dano tubular persistente e uma alta carga osmótica causam diurese; e a fase de recuperação. O período de tempo é variável entre alguns dias e vários meses. Embora pacientes que sobrevivem geralmente recuperem a função renal normal, um pequeno número desenvolve necrose cortical renal, o que torna impossível a recuperação funcional.

Exceções ocorrem e alguns pacientes não têm uma fase oligúrica. Os detalhes do tratamento de cada fase são diferentes, mas os princípios (prevenção de complicações e provisão de terapia de substituição renal, se necessário) são comuns a todos os pacientes com LRA.

A mortalidade por LRA diminuiu consideravelmente com a disponibilidade difundida do tratamento de substituição renal, mas continua a ser da ordem de 50%. Relaciona-se não apenas com a gravidade da lesão renal e com eficiência do tratamento, mas também com a causa subjacente e quaisquer comorbidades (p. ex., trauma múltiplo). A lesão renal aguda ocorre frequentemente em pacientes que já estão gravemente enfermos. O prognóstico geralmente é melhor na LRA não oligúrica do que quando a oligúria está presente.

Lesão renal (pós-renal) obstrutiva

A possibilidade de uma causa obstrutiva deve ser considerada em qualquer paciente com LRA. A história e o exame (p. ex., sintomas anteriores sugestivos de doença da próstata, ou uma bexiga palpável ao exame clínico) podem fornecer um indício. A ultrassonografia pode revelar dilatação dos ureteres se houver obstrução uretérica.

A LRA obstrutiva pode ser decorrente da obstrução uretral (p. ex., hipertrofia prostática benigna), uretérica bilateral (p. ex., cálculos, fibrose retroperitoneal) ou obstrução intrarrenal (p. ex., precipitação de cadeia leve no mieloma). Qualquer dessas condições também pode causar doença renal crônica.

Os procedimentos envolvidos no diagnóstico de LRA obstrutiva muitas vezes revelam a causa. O tratamento é direcionado à restauração de um fluxo normal de urina; por exemplo, por meio de nefrostomia percutânea, ou remoção ou destruição ultrassônica dos cálculos. O alívio da obstrução geralmente leva à diurese e natriurese temporária, e a eliminação de urina deve ser monitorada cuidadosamente para guiar a terapia de reposição de fluido.

Lesão renal aguda no quadro de doença renal crônica

A lesão renal aguda pode ocorrer e precipitar a apresentação em pacientes com doença renal (crônica) preexistente. Os indícios dessa possibilidade são indicados no [Quadro 7.4](#). Na prática, geralmente é necessário tratar o evento agudo e investigar o paciente para doença renal crônica posteriormente.

QUADRO 7.4 Fatores que sugerem um elemento de cronicidade na lesão renal aguda (isto é, agudo na doença renal crônica)

- Ausência de doença aguda
- Longa duração dos sintomas
- Noctúria
- Anemia
- Doença óssea
- Disfunção sexual
- Neuropatia
- Distúrbios cutâneos
- Rins pequenos demonstrados por imagens radiológicas

Síndrome hepatorenal

Os pacientes com doença hepática podem desenvolver lesão renal aguda. As causas podem ser comuns (p. ex., toxicidade por paracetamol [acetaminofeno]), ou independentes. Pode ocorrer doença renal pré-renal e intrínseca. A síndrome hepatorenal é a forma única de LRA que pode-se desenvolver em pacientes com insuficiência hepática crônica. Ela é discutida em detalhes no [Capítulo 14](#). A síndrome hepatorenal pode progredir para necrose tubular aguda; esta tem um prognóstico particularmente pobre, e a recuperação geralmente ocorre apenas se houver melhora na função hepática.

Consequências metabólicas e tratamento da lesão renal aguda

A importância da prevenção já foi ressaltada. Muitos casos de LRA ocorrem em pacientes em alto risco previsível de desenvolver a condição.

O diagnóstico preciso é essencial no tratamento da lesão renal aguda. É essencial considerar as seguintes possibilidades:

- Há um componente pré-renal?
- Há alguma obstrução do trato urinário?
- Há alguma doença renal intrínseca?
- Há um componente crônico?

As abordagens em resposta a essas perguntas foram discutidas anteriormente.

Se a função renal não for restaurada rapidamente ao normal, apesar do tratamento apropriado de qualquer condição antecedente, o objetivo do tratamento passa a ser a prevenção das consequências da condição. Há dois aspectos na conduta: medidas gerais e, se estas isoladamente forem insuficientes, terapia de substituição renal. Medidas específicas para tratar a causa de base devem, é claro, ser continuadas. Todos os pacientes necessitam de rigoroso monitoramento clínico e laboratorial durante todo o processo.

Conduta geral

Equilíbrio hidreletrolítico. A prevenção de sobrecarga de fluido ou desequilíbrio eletrolítico é crucial para o tratamento de LRA. Ao calcular o equilíbrio hídrico, deve ser feita a compensação para produção endógena de água de cerca de 500 mL/24 h e perdas insensíveis (aproximadamente 0,5 mL/kg de peso corporal/h, mas significativamente mais altas, caso haja pirexia). A produção endógena deriva do metabolismo oxidativo e estará aumentada se (como é usual) o paciente estiver catabólico.

A avaliação objetiva de volume do líquido extracelular (LEC), de preferência com o uso de medições com base no fluxo (ou, alternativamente, pressão venosa central), é valiosa, e em muitos pacientes é essencial. A ingestão de sódio deve ser limitada em pacientes oligúricos e com observação especial de qualquer administração oculta de sódio caso sejam administrados fármacos (p. ex., sais de sódio). Em pacientes com LRA não oligúrica e durante a fase diurética da necrose tubular aguda, a adequada reposição de fluido é necessária e deve ser informada por contínua avaliação do volume urinário.

Hiperpotassemia é uma complicação potencialmente fatal da LRA, e é essencial o frequente monitoramento da concentração de potássio no plasma. Vários fatores contribuem para aumentar a concentração plasmática de potássio, incluindo diminuição da excreção renal, acidose e perda de potássio intracelular para o LEC como resultado de catabolismo. A ingestão de potássio deve ser minimizada; o cloreto de cálcio intravenoso pode ser usado para antagonizar os efeitos da hiperpotassemia. Uma infusão de dextrose e insulina pode reduzir temporariamente a concentração plasmática de potássio, mas uma significativa hiperpotassemia persistente é indicação para tratamento de substituição renal.

Outros distúrbios que podem ocorrer na LRA incluem hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e hipermagnesemia. Hipercalcemia pode-se desenvolver particularmente em pacientes com LRA relacionada com lesões por esmagamento, devido à liberação de cálcio do músculo danificado e síntese aumentada de calcitriol quando as concentrações em queda do fosfato reduzem a inibição da 1α -hidroxilase renal.

Equilíbrio ácido-base. Como os rins são os únicos órgãos capazes de excretar quantidades significativas de íons hidrogênio, e a carga diária líquida de ácido a ser excretada é da ordem de 40 a 80 mmol, os pacientes com LRA geralmente são acidóticos. O estado ácido-base pode também ser afetado de maneira adversa por condições comórbidas; por exemplo, acidose láctica secundária a sepse.

Nutrição. Um tratamento nutricional ativo é parte vital do tratamento de pacientes com LRA, sejam eles tratados de maneira conservadora ou com substituição renal. O objetivo é manter o estado nutricional quando for adequado e melhorá-lo quando estiver comprometido, para limitar o catabolismo, promover a cura de feridas e aumentar a resistência à infecção. O fundamento do tratamento nutricional é fornecer adequados substratos de energia para obter equilíbrio energético positivo. As necessidades de nitrogênio são variáveis e há poucos dados confiáveis para guiar a quantidade de proteína ou aminoácidos que devem ser fornecidos. Na insuficiência renal estabelecida, o aumento da concentração plasmática de ureia não associada ao aumento da creatinina sugere excessiva provisão de nitrogênio. É importante fornecer vitaminas e elementos-traço adequados.

Se possível, a via enteral deve ser usada para fornecer nutrientes. Em pacientes que não podem-se alimentar ou não se alimentam o suficiente, pode ser ministrado alimento líquido comercial por tubo nasogástrico. Para pacientes com insuficiência intestinal e para aqueles nos quais a alimentação enteral é contraindicada por alguma outra razão, ou a alimentação enteral não, por si só, fornece energia suficiente, será necessária a alimentação parenteral.

Os princípios do tratamento nutricional na LRA não são diferentes daqueles de qualquer outra condição: um regime adequado deve ser fornecido; uma via adequada para sua provisão deve estar disponível e a resposta do paciente deve ser cuidadosamente monitorada (**Cap. 11**). Deve-se avaliar que os pacientes que estão recebendo substituição renal geralmente têm necessidades maiores de nutrientes, uma vez que haverá perda da corrente sanguínea no dialisado.

Não há razão para não utilizar emulsões lipídicas junto com soluções de glicose como fonte de energia em pacientes com LRA que recebem alimentação parenteral, a não ser que haja problema com a utilização de lipídeos; isto será aparente pela simples inspeção do plasma, que parecerá lipêmico.

Outras medidas. Infecção é uma causa frequente de morte em pacientes com LRA, mesmo que não tenha precipitado a condição. É essencial tratar qualquer infecção precocemente e de maneira adequada, e adotar todos os passos praticáveis

possíveis para evitar o desenvolvimento de infecção. Ao prescrever medicamentos, incluindo antibióticos, deve-se ter o cuidado de evitar quaisquer que sejam potencialmente nefrotóxicos. As dosagens de quaisquer fármacos que sejam excretados pelos rins devem ser revistas e, quando apropriado, a dosagem deve ser guiada pela medição das concentrações plasmáticas.

Tratamento de substituição renal

As principais indicações para substituição renal incluem o seguinte:

- Sobrecarga de fluido (p. ex., edema pulmonar)
- A necessidade de “criar espaço” para possibilitar a provisão de nutrição parenteral ou de outras soluções no paciente oligúrico
- Hiperpotassemia grave (potássio plasmático $> 7,0$ mmol/L)
- Acidose grave (arterial $[H^+] > 70$ nmol/L, $pH < 7,15$ ou bicarbonato plasmático < 12 mmol/L).

Hemodiálise. Esta técnica é discutida na página 150. Geralmente é realizada de maneira intermitente, e cada tratamento dura aproximadamente 4 h. Taxas de depuração superiores a 30 mL/min podem ser alcançadas. A hemodiálise intermitente é uma técnica eficiente, mas há o risco de “síndrome do desequilíbrio” em virtude da rápida remoção de metabólitos levando ao desequilíbrio osmótico entre compartimentos de fluido corporal com consequentes desvios rápidos de fluido. Cefaleia, vômito e, ocasionalmente, convulsões, podem ocorrer.

Como o excesso de fluido é removido intermitentemente, a provisão de alimentação parenteral contínua pode ser mais difícil com hemodiálise do que com as técnicas de filtração descritas em seções subsequentes.

Hemofiltração venovenosa contínua (HVVC). Esta técnica (p. 151) possibilita taxas de depuração de aproximadamente 10 mL/min. Na hemofiltração, grandes volumes de fluido são removidos, mas por um período de tempo mais longo, minimizando, assim, os riscos de desequilíbrio circulatório. Há, portanto, amplo espaço para a provisão de nutrição parenteral quando necessário, embora geralmente ainda possa ser necessária a reposição de outros fluidos.

Hemodiafiltração venovenosa contínua (HDFVVC). Nesta técnica, o filtro é também perfundido pela solução de diálise. Esta combina as vantagens da filtração contínua (particularmente a facilidade de remoção de fluido) com as da diálise (depurações mais altas). A correção de desequilíbrios metabólicos (p. ex., hiperpotassemia) é mais facilmente alcançada com HDFVVC do que com a HVVC.

Diálise peritoneal. A diálise peritoneal (p. 151) é uma técnica mais simples que a hemodiálise ou a hemofiltração, e não requer acesso à circulação. No entanto, é menos eficiente que a hemodiálise (taxas de *clearance* de aproximadamente 20 mL/min) e, portanto, é menos adequada para pacientes hipercatabólicos. Consideráveis quantidades de proteína (até 40 g) podem-se perder no dialisado em cada sessão e há risco de peritonite. Apesar disso, se os requisitos necessários para o estabelecimento de hemodiálise ou filtração não estiverem disponíveis de imediato, essa técnica é valiosa no tratamento de pacientes com LRA.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

Introdução

A doença renal crônica é uma síndrome de comprometimento renal persistente envolvendo a perda das funções glomerular e tubular de tal forma, que as funções homeostáticas dos rins estão prejudicadas. Geralmente tem início gradual e, em muitos casos, progride inexoravelmente para um estado crítico (insuficiência renal estabelecida ou estágio terminal) em que a sobrevivência contínua do paciente requer o início do tratamento de substituição renal, por alguma forma de diálise ou transplante renal. Embora existam muitas causas de DRC, as características clínicas da condição tendem a se assemelhar independentemente da causa, sendo de fato decorrentes da redução do número de néfrons funcionais. Apesar disso, conforme discutido adiante, é importante tentar determinar a causa, embora isso nem sempre seja possível.

Embora a DRC possa ser descoberta precocemente, antes que dê origem a qualquer distúrbio clínico (p. ex., pela avaliação rotineira da função renal em pacientes em risco de desenvolver DRC), ela costuma se apresentar tardiamente, com a TFG já < 20 mL/min. Alguns pacientes também terão as características clínicas da “síndrome urêmica”. Esse termo é usado para descrever as características clínicas que podem ocorrer em pacientes com DRC, mas ela é causada pela retenção de muitas substâncias, dentre as quais a própria ureia, que é relativamente pouco importante, e por outras anormalidades (p. ex., endócrinas) que surgem como resultado de disfunção renal.

Etiologia e patogênese da doença renal crônica

Algumas das mais frequentes causas de DRC estão indicadas no [Quadro 7.5](#). Conforme se aludiu anteriormente, nem sempre é possível determinar a causa; os pacientes que apresentam uremia avançada frequentemente têm rins pequenos e encolhidos (a não ser que a causa da condição seja diabetes, doença amiloide ou policística) e características diagnósticas específicas podem não ser discerníveis mesmo na biópsia. No entanto, é importante tentar determinar a causa, particularmente em pacientes com doença menos avançada. Isso pode revelar a condição que é suscetível ao tratamento, para que a progressão seja retardada ou até interrompida. A causa, até certo ponto, pode determinar o prognóstico e possibilitar o planejamento da eventual necessidade de substituição renal e, se o transplante for contemplado, a probabilidade de doença recorrente no rim enxertado. Finalmente, a identificação de uma causa familiar (p. ex., doença policística) pode levar de maneira proveitosa à triagem de outros membros da família.

QUADRO 7.5

Algumas causas da doença renal crônica (DRC)

- Glomerulonefrite
- Pielonefrite
- Nefrite intersticial
- Diabetes melito
- Hipertensão
- Doença renal policística
- Medicamentos nefrotóxicos
- Doença multissistêmica

O tratamento bem-sucedido da causa subjacente de DRC nem sempre interrompe o progresso da condição. Parece que, depois de iniciada, a perda de néfrons na DRC por si só contribui para a progressão da doença. Isso tem importantes implicações terapêuticas, e os possíveis mecanismos foram extensamente investigados.

A progressão da perda da função renal

Se 80% da massa renal de um rato for removida, o animal desenvolverá proteinúria, hipertensão e progressiva insuficiência renal; a esclerose glomerular é demonstrável no remanescente renal. Antes de se desenvolver hipertensão e alterações histológicas, há um massivo aumento do fluxo sanguíneo renal, decorrente da redução da resistência arteriolar aferente. Isso causa elevação da pressão hidrostática capilar, maior permeabilidade capilar e passagem de macromoléculas, incluindo proteínas e lipoproteínas plasmáticas, através da parede capilar. Alguma proteína aparece como proteinúria, mas uma parte é eliminada pelas células mesangiais, e acredita-se que a sobrecarga dessas células fagocíticas cause distúrbio funcional e proliferação celular, e contribua para a esclerose glomerular. Números aumentados de macrófagos podem secretar fatores de crescimento e também estimular a proliferação celular. O dano endotelial direto poderá levar à ativação plaquetária e trombose intraglomerular, com consequente fibrose e secreção do fator de crescimento derivado de plaquetas e outros estimulantes da proliferação celular.

A hipertensão sistêmica é comum na doença renal crônica (no entanto, em menor extensão se a patologia subjacente estiver na medula [p. ex. nefropatia do refluxo] e não no córtex [p. ex., glomerulonefrite]) devido à retenção de sal e água e secreção inadequada de renina e, portanto, de formação de angiotensina I. Essa hipertensão por si só tem um efeito prejudicial na função renal, por exacerbar os processos descritos anteriormente e causar dano arteriolar e esclerose glomerular isquêmica.

A doença renal crônica causa hiperfosfatemia, e a retenção de fosfato poderá contribuir mais para o dano renal. A dislipidemia é um achado frequente na doença renal crônica, e acredita-se que o acúmulo de lipídeos nos glomérulos também contribua para a progressão da doença renal e sugere outra possível manobra terapêutica que pode retardar esse processo.

Além desses fatores, condições incidentais podem contribuir para a progressão da insuficiência renal em pacientes com doença renal ([Quadro 7.6](#)). À medida que a capacidade homeostática dos rins diminui, o paciente se torna então mais suscetível ao que, de outra forma, poderiam ser eventos facilmente tolerados.

QUADRO 7.6

Fatores incidentais que podem contribuir para a progressão da DRC

- Hipertensão
- Hipovolemia
 - Vômito, diarreia, uso excessivo de diuréticos etc.
- Infecção do trato urinário
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Fármacos
 - Tetraciclina
 - Agentes anti-inflamatórios não esteroides
 - Inibidores da enzima conversora de angiotensina

- Gravidez
- Exacerbação da doença de base (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico)

A síndrome urêmica

A síndrome clínica associada à DRC é mutável em suas manifestações. Nenhuma é específica da condição, mas o distúrbio clínico geral é característico. Os distúrbios dos sistemas cardiovascular, neurológico, esquelético, gastrointestinal, endocrinológico, hematológico e imunológico são de importância clínica particular, mas qualquer sistema pode ser afetado. As características clínicas estão resumidas no [Quadro 7.7](#).

QUADRO 7.7

Algumas características clínicas da síndrome urêmica

Cardiovasculares

- Pericardite
- Hipertensão
- Insuficiência cardíaca congestiva

Dermatológicas

- Prurido
- Pigmentação
- Lenta cicatrização de ferida

Endocrinológicas

- Intolerância à glicose
- Crescimento comprometido
- Disfunção sexual

Gastrointestinais

- Solução
- Náusea
- Vômito
- Anorexia
- Gastrite

Hematológicas

- Anemia
- Diátese hemorrágica

Imunológicas

- Maior suscetibilidade à infecção
- “Esgotamento” da doença imunológica (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico)

Neurológicas

- Confusão, coma
- Demência
- Cefaleia
- Neuropatia periférica
- Tremor de asterixe
- Fraqueza muscular

Pulmonar

- Edema pulmonar

Esqueléticas

- Fraturas vertebrais

Outras

- Noctúria
- Sede
- Mal-estar geral

Essas alterações resultam, até certo ponto, dos efeitos das “toxinas urêmicas” retidas; não há uma única substância que seja responsável, embora algumas (p. ex., o hormônio paratireoideano) pareçam ser particularmente importantes. O [Quadro 7.8](#) indica algumas das toxinas que foram identificadas, mas é necessário enfatizar que não é apenas incompleto, mas muitas toxinas urêmicas ainda aguardam identificação. Além disso, as deficiências (p. ex., dos hormônios eritropoetina e calcitriol) contribuem para a síndrome urêmica; no entanto, a diálise pode atenuar as características clínicas da síndrome removendo toxinas. Aquelas relacionadas com deficiências (p. ex., anemia) requerem tratamento com suplementação específica.

- Ureia
- Creatinina
- Oxalato
- Guanidinas
 - Metilguanidina
 - Ácido guanidinossuccínico
- Indoxil sulfato
- *p*-Cresol e *p*-cresilsulfato
- Ácidos hipúricos
 - Ácido hipúrico
 - Ácido *o*- e *p*-hidróxi-hipúrico
- Peptídeos
 - Hormônio paratireoideano
 - β_2 -microglobulina
- Poliaminas
 - Espermina
 - Putrescina etc.

Características clínicas

A discussão abrangente das manifestações clínicas da DRC está além do âmbito deste capítulo. No sistema cardiovascular, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e aterosclerose acelerada são todas encontradas frequentemente. O envolvimento neurológico pode incluir tanto o sistema nervoso central (encefalopatia urêmica) como o sistema nervoso periférico. As características esqueléticas da DRC, que costumam ser chamadas de osteodistrofia renal, mas atualmente é denominada doença renal crônica – distúrbio mineral e ósseo (DRC-DMO), abrangem um complexo amálgamo de osteomalacia secundária ao hiperparatireoidismo, à osteosclerose e à osteopenia; originam-se, principalmente, da produção diminuída de calcitriol (1,25-di-hidroxicolecalciferol), o hormônio derivado da vitamina D. Mais recentemente, o fator 23 de crescimento de fibroblastos (FGF-23) e klotho, uma proteína transmembrana produzida pelo osteócito, necessária para a ativação do receptor FGF-23, foi identificada como sendo importante nessa área, mas seus papéis exatos ainda estão sendo pesquisados. A doença óssea renal é discutida em mais detalhes no [Capítulo 31](#). Os problemas gastrintestinais incluem soluços, anorexia e gastrite, que podem todos causar grande desconforto ao paciente; o sangramento gastrintestinal pode causar risco de vida.

A anemia da DRC geralmente é normocrômica e normocítica (p. 148); células fragmentadas (*burr*) podem estar presentes no filme sanguíneo. Uma diátese hemorrágica multifatorial muitas vezes está presente, com distúrbios de função plaquetária e de coagulação. A depressão dos ramos humoral e celular do sistema imune são frequentes na DRC e os pacientes têm mais suscetibilidade à infecção, maior probabilidade de desenvolver cânceres e podem apresentar remissão de doença imunologicamente mediada – um efeito possivelmente benéfico.

Distúrbios metabólicos na DRC

Retenção de produtos residuais nitrogenosos. Os pacientes com DRC invariavelmente têm altas concentrações plasmáticas de ureia e creatinina, mas ambas podem ser afetadas por fatores extrarrenais. Assim, a concentração plasmática de ureia pode estar significativamente reduzida, até na doença avançada, pela restrição de proteína dietética, ou em pacientes com doença hepática crônica, podendo ocorrer súbita elevação se o paciente sofrer uma hemorragia gastrintestinal. Pacientes com DRC geralmente apresentam perda muscular, que resulta em reduzida produção de creatinina.

A hiperuricemia geralmente está presente em pacientes com DRC, embora a concentração, muitas vezes, não exceda 600 $\mu\text{mol/L}$, sendo raras as crises de gota aguda decorrentes de DRC somente.

Metabolismo do potássio. O equilíbrio de potássio geralmente pode ser mantido na DRC até haver queda da TFG para < 5 mL/min. Isto se deve a uma resposta adaptativa pela qual a secreção de potássio tubular distal está aumentada; os mecanismos incluem mais secreção de aldosterona, assim como maior liberação de sódio para o néfron distal, mas há também um efeito direto pouco conhecido sobre a excreção de potássio. Além disso, a excreção colônica de potássio, que geralmente não é a principal via de perda de potássio, se torna quantitativamente importante em pacientes com DRC.

A hiperpotassemia tende a ocorrer mais cedo em pacientes com hipoaldosteronismo hiporreninêmico (p. ex., secundária ao diabetes) e se houver significativa acidose. A hiperpotassemia é uma complicação potencialmente fatal da DRC e pode ser precipitada pela administração pouco criteriosa de potássio ou de um fármaco que interfere na excreção de potássio; por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores β -adrenérgicos.

Metabolismo ácido-base. Em indivíduos saudáveis, os rins excretam cerca de 40 a 80 mmol de íons hidrogênio por 24 h, sendo esta a taxa líquida de produção em uma dieta normal. Na DRC, a excreção renal de íons hidrogênio está prejudicada e, depois de uma queda da TFG abaixo de ~30 mL/min, é provável o desenvolvimento de acidose sistêmica. Isso ocorre apesar da possibilidade de o pH urinário geralmente estar reduzido ao nível mínimo atingível na saúde. As causas da acidose são discutidas em detalhes no [Capítulo 5](#), mas, em resumo, a condição se deve, primariamente, à excreção reduzida de fosfato (que diminui a capacidade de tamponamento da urina) e à amoniogênese reduzida que, mesmo indiretamente, também diminui a excreção renal de íons hidrogênio.

Além disso, há muitas vezes um defeito parcial na reabsorção de bicarbonato filtrado, que é, em parte, uma consequência do volume expandido de LEC e, em parte, da secreção aumentada de hormônio paratireóide (veja adiante). No entanto, a acidose grave é incomum na DRC e, apesar do equilíbrio contínuo positivo dos íons hidrogênio, a concentração sanguínea destes tende a permanecer estável por semanas ou até meses de uma vez. Aparentemente, isso se deve ao extenso tamponamento dos íons hidrogênio ocorrido no osso.

Apesar de o distúrbio ácido-base usual na DRC ser uma acidose não respiratória, a capacidade dos rins para excretar o excesso de bicarbonato também está reduzida, e os pacientes nos quais ocorre excessiva perda não renal de ácido (p. ex., por vômito) ocasionalmente podem desenvolver alcalose.

Metabolismo de cálcio, fosfato e magnésio e doença óssea renal. Esses tópicos são revistos em detalhes nos Capítulos 6 e 31. Em essência, a DRC leva à diminuição progressiva na síntese de calcitriol a partir de 25-hidroxicoлекаliferol, como resultado da inibição da enzima pelo fosfato retido (um efeito que se torna aparente à medida que a TFG cai para < 60 a 70 mL/min) e, na doença mais avançada, da diminuição na quantidade da enzima à medida que a massa renal diminui. A falta de calcitriol leva à menor absorção de cálcio pelo intestino, exacerbada pela baixa ingestão dietética de cálcio, comum em pacientes com DRC. Assim, há a tendência à hipocalcemia que, na saúde, deve ser corrigida por maior secreção de hormônio paratireoideiano (PTH) e mobilização de cálcio do osso. Na DRC, ainda que a concentração plasmática de PTH esteja caracteristicamente aumentada, muitas vezes a um nível muito alto (secundário a hiperparatireoidismo), há resistência à sua ação, provavelmente por causa das baixas concentrações de calcitriol. Em consequência, a concentração plasmática de cálcio geralmente está abaixo do normal.

Deve ser notado que os resultados dos antigos ensaios para PTH podem ser enganosos, devido ao metabolismo do hormônio e seletiva retenção do fragmento C-terminal biologicamente inativo na DRC. Os ensaios que medem apenas o PTH intacto são indicadores mais confiáveis da atividade da paratireoide.

Como se discutiu em detalhes no [Capítulo 6](#), a hipercalcemia pode ocorrer na DRC caso se desenvolva autonomia paratireoideiana ou após transplante renal bem-sucedido (hiperparatireoidismo terciário).

As concentrações plasmáticas de fosfato geralmente estão normais, mas podem estar baixas no início da DRC. Apesar da redução no número de néfrons funcionais, a excreção fracional de fosfato de cada um é aumentada devido ao PTH elevado. Na doença mais avançada, a perda adicional de néfrons leva à retenção característica de fosfato.

As concentrações plasmáticas de magnésio tendem a estar aumentadas na DRC. Embora não ocorram concentrações tóxicas nos casos não complicados, foram encontrados problemas em pacientes que receberam sais de magnésio terapêuticamente, por exemplo antiácidos.

Metabolismo de proteínas. Os pacientes com DRC tendem a ser levemente catabólicos, embora esse processo possa ser acelerado pelo desenvolvimento de doença intercorrente. Embora a limitação da ingestão de proteína seja um aspecto importante do tratamento conservador da DRC (p. 149), não deve ser tão grave que se torne um fator contribuinte para a perda de proteína corporal.

Distúrbios endócrinos na DRC

Há uma boa razão para esperar distúrbios endócrinos na doença renal, uma vez que os rins são locais importantes de produção, ação e depuração de hormônios ([Tabela 7.5](#)). À parte do efeito dos próprios rins sobre a produção, excreção e atividade dos vários hormônios, o comprometimento da função não endócrina renal pode afetar secundariamente o sistema endócrino. Por exemplo, a DRC provoca significativas alterações no ambiente interno que podem influenciar o controle secretório de hormônios, seu transporte, ativação e degradação, as quantidades relativas de hormônios livres e ligados a proteínas do plasma e responsividade dos receptores hormonais em nível celular ou subcelular. Assim, além da depuração renal, a depuração extrarrenal de alguns hormônios pode estar anormal na DRC; por exemplo, a degradação hepática comprometida de PTH biologicamente ativo ou a degradação diminuída de insulina pelo músculo esquelético. Além disso, a função dos órgãos endócrinos pode ser influenciada pelo tratamento, como a restrição dietética, a farmacoterapia e o tratamento de substituição renal.

Os principais mecanismos pelos quais a doença renal crônica influencia a função endócrina estão delineados na [Tabela 7.6](#). Quando a doença renal fica avançada, as concentrações plasmáticas ou teciduais e/ou as funções da maioria dos hormônios estão alteradas, resultando em uma série de anormalidades endócrinas bem reconhecidas ([Quadro 7.9](#)).

TABELA 7.5 Funções renais envolvendo hormônios

Função	Hormônios
Órgão endócrino	Eritropoetina Angiotensina I e II 1,25-di-hidroxicolecalciferol Prostaglandinas Cininas
Órgão-alvo endócrino	Hormônio paratireoidiano Arginina vasopressina Aldosterona Calcitonina Peptídeo natriurético atrial
Excreção de hormônios	Cortisol Aldosterona Catecolaminas Hormônios tireoidianos Hormônios sexuais
Catabolismo de hormônios	Hormônio paratireoidiano Calcitonina Arginina vasopressina Insulina 1,25-di-hidroxicolecalciferol

TABELA 7.6 Mecanismos pelos quais a doença renal crônica influencia a função endócrina

Mecanismo	Exemplo
Dano ao parênquima renal	Síntese reduzida de hormônios Depuração reduzida de hormônios Ação reduzida de hormônios
Distúrbio do equilíbrio hidreletrolítico	Ativação de mecanismos homeostáticos; por exemplo, sistema renina-angiotensina; secreção de PTH em resposta à hipocalcemia
Secreção inapropriada de hormônios	Hipersecreção de hormônios; por exemplo, prolactina
Mecanismos de autorregulação homeostáticos apropriados	Secreção de LH em resposta à testosterona reduzida
Catabolismo extrarrenal prejudicado	Acúmulo de hormônios; por exemplo, PTH, insulina
Função hormonal reduzida	Presença de formas multimoleculares com variada atividade biológica; por exemplo, glucagon e calcitonina Acúmulo de hormônios com ações opostas Acúmulo de inibidores metabólicos
Perda renal de proteínas de ligação	Distúrbio da razão ligadas:livres
Resistência de órgão-alvo à ação hormonal	Ligação anormal ao receptor; por exemplo, 1,25-di-hidroxivitamina D Eventos pós-receptores anormais; por exemplo, PTH, insulina
Depuração reduzida de fármacos	Pode interferir na função endócrina
Farmacoterapia específica; por exemplo, esteroides	Pode interferir na função endócrina ou induzir doença endócrina; por exemplo, síndrome de Cushing
Desnutrição	Pode ter profundos efeitos sobre a função endócrina; por exemplo, crescimento e função reprodutiva
Maior suscetibilidade à sepsis	Pode ter profundos efeitos na função endócrina

QUADRO 7.9

Principais anormalidades endócrinas vistas na DRC

- Anemia
- Hipertensão endócrina
- Intolerância à glicose
- Atraso de crescimento
- Hipergastrinemia
- Hiperlipidemia
- Osteodistrofia renal
- Disfunção do hormônio sexual
- Anormalidades do hormônio tireoidiano

Atraso no crescimento

A baixa estatura é comum entre crianças com doença renal avançada; sua patogênese é multifatorial ([Quadro 7.10](#)). Do ponto de vista endócrino, o crescimento é um processo complexo envolvendo primariamente o hormônio do crescimento (GH), mas também depende das funções normais da adrenal, da tireoide e dos hormônios sexuais, assim como de um adequado suprimento de nutrientes. Na DRC, concentrações plasmáticas do GH imunorreativo elevam-se em proporção ao declínio da depuração de creatinina e provavelmente também à desnutrição de proteína. A elevação do GH se deve à depuração reduzida e, conseqüentemente, à meia-vida plasmática aumentada. A falha de crescimento, na presença de concentrações plasmáticas de GH elevadas, indica a resistência às ações do GH nos tecidos periféricos. Os mecanismos homeostáticos reguladores da secreção de GH também parecem estar anormais na DRC, com respostas exageradas do GH à arginina, ao hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e à hipoglicemia induzida pela insulina.

QUADRO 7.10

Patogênese do atraso de crescimento na DRC

- Desnutrição
- Anemia
- Uremia
- Disfunção tubular renal
- Osteodistrofia renal
- Terapia com esteroides

As ações que promovem o crescimento esquelético induzido pelo GH são mediadas pelos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs). Na DRC, as concentrações plasmáticas de IGFs tendem a ser normais, mas sua biodisponibilidade está reduzida. Isso ocorre provavelmente por causa de elevações das concentrações plasmáticas de suas respectivas proteínas de ligação.

Disfunção sexual

A função sexual prejudicada é um sintoma frequente e desconfortável em pacientes masculinos e femininos com DRC avançada. Em homens, o principal problema é a impotência, que persiste apesar da diálise. Esta pode ter etiologia multifatorial, sendo diretamente relacionada com DRC ou com condições coexistentes ([Quadro 7.11](#)). No entanto, em muitos pacientes, o componente orgânico da impotência pode estar diretamente relacionado com distúrbio dos hormônios sexuais ([Quadro 7.12](#)), e vários mecanismos podem contribuir para as anormalidades hormonais encontradas. Por exemplo, a hiperprolactinemia é secundária à hipersecreção e redução da depuração. Acredita-se que a primeira seja causada por diminuição da sensibilidade dos lactotrofos à dopamina; a análise cromatográfica da prolactina circulante confirmou que a maioria é prolactina intacta e não fragmentos.

QUADRO 7.11

Fatores que podem contribuir para a impotência na DRC

- Neuropatia urêmica
- Doença vascular
- Diabetes melito
- Alcoolismo
- Farmacoterapia
- Impotência psicogênica
- Anormalidades de hormônio sexual
- Doença endócrina coincidente

QUADRO 7.12

Principais anormalidades do hormônio sexual e prolactina em homens com DRC

- Baixas concentrações plasmáticas de testosterona total e livre
- Baixas concentrações plasmáticas de estrógeno total e livre
- Baixas concentrações plasmáticas de andrógeno adrenal total e livre (com concentrações normais de globulina ligante de hormônio sexual)
- Resposta plasmática subnormal da testosterona à administração de gonadotrofina coriônica humana
- Hiperprolactinemia em 50% dos pacientes
- Resposta subnormal da prolactina ao TRH em 50% dos pacientes
- Distúrbio do ritmo circadiano da secreção de prolactina em 50% dos pacientes

Além de problemas de potência, homens com DRC frequentemente são inférteis, com evidência de espermatogênese defeituosa. A biópsia testicular mostra interrupção da maturação, espessamento da membrana basal tubular e fibrose intersticial, compatível com dano aos túbulos seminíferos. Essas observações dão suporte à teoria de que a disfunção sexual

na DRC avançada se deve primariamente aos efeitos tóxicos das “toxinas urêmicas” circulantes sobre a função das células de Leydig e Sertoli. A identidade dessas “toxinas” permanece indeterminada, embora haja boa evidência sugerindo que tanto o PTH como a prolactina podem ter um papel.

O curso da progressiva deterioração da função testicular não se altera acentuadamente com a hemodiálise ou a diálise peritoneal. O melhor tratamento é o transplante renal, que restaura ao normal a gonadotrofina plasmática e as concentrações de esteroides sexuais e pode resultar em espermatogênese eficaz. A terapia imunossupressiva parece não ter quaisquer efeitos deletérios além da supressão da secreção de androgênio adrenal pela prednisolona, embora haja alguma evidência de que os homens tratados com regimes à base de sirolimo têm espermograma mais baixo em comparação com aqueles que não tiveram esse tratamento.

Outros problemas notáveis que ocorrem em homens dialisados incluem ginecomastia e priapismo. A primeira não parece estar relacionada com concentrações de prolactina ou razões de androgênio:estrógeno, e tem sido comparada com o tipo de ginecomastia que ocorre em pacientes desnutridos durante a realimentação. A causa de priapismo é desconhecida, mas pode estar relacionada com hipovolemia após diálise, uso de heparina ou tratamento com androgênios.

Em crianças, idade óssea retardada e atraso da puberdade são encontrados. Em meninos, a função da célula de Leydig parece ser relativamente normal, como demonstrado pelas razões normais de testosterona:di-hidrotestosterona, sugerindo que a atividade da 5 α -redutase é normal. Como seria esperado, isso resulta em concentrações normais de LH, mas as concentrações de FSH estão elevadas, o que parece refletir o dano ao epitélio da célula germinativa antes do início da espermatogênese. Essas observações sugerem que o dano à célula de Sertoli no comprometimento renal ocorre precocemente; enquanto o dano à célula de Leydig só ocorre tardiamente ou apenas em pacientes adultos.

Em mulheres com DRC, geralmente há anovulação hipotalâmica com amenorreia junto com perda de libido e incapacidade de atingir o orgasmo. Essas mulheres frequentemente exibem hiperprolactinemia com concentrações reduzidas de estrógeno e elevadas concentrações plasmáticas de gonadotrofinas e hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Até nas mulheres que menstruam, o pico de LH de ciclo médio parece estar ausente, levando a ciclos anovulatórios e baixas concentrações de progesterona, o que, por sua vez, pode causar sangramento disfuncional. Não surpreende, portanto, que tais pacientes sejam inférteis. Com o tratamento, no entanto, mulheres na pré-menopausa podem recuperar a menstruação normal com ciclos ovulatórios e podem até engravidar. Como ocorre em homens, o transplante renal produz os resultados mais satisfatórios.

Anormalidades tireoidianas

Os pacientes com DRC têm vários distúrbios clínicos com potencial para afetar a função tireoidiana. Por exemplo, estão cronicamente enfermos, geralmente desnutridos e exibem múltiplos distúrbios hormonais e metabólicos. Portanto, não é de se surpreender que várias anormalidades da função tireoidiana sejam bem documentadas ([Quadro 7.13](#)). Isso pode complicar o diagnóstico de doença da tireoide coexistente (há maior prevalência de bócio e maior incidência de hipotireoidismo primário na DRC, particularmente em mulheres). O desenvolvimento de anormalidades subclínicas em teste da função tireoidiana foi explicado por um misto de defeitos ([Quadro 7.14](#)), que podem também ser observados em outras doenças crônicas e estados de desnutrição ([Cap. 19](#)). A alta incidência de bócio em pacientes urêmicos sugere que haja bociogênicos circulantes na DRC. Estes não parecem ser anticorpos anti-TSH ou autoimunes, mas há evidência circunstancial sugerindo que o PTH possa estar envolvido, uma vez que a incidência dos nódulos tireoidianos e do bócio está muito aumentada em pacientes pós-morte com hiperparatireoidismo primário.

QUADRO 7.13

Concentrações plasmáticas de hormônios tireoidianos e ligante de globulina na DRC

- T4 total normal ou diminuída
- T3 total diminuída
- T4 livre diminuída
- T3 livre diminuída
- T3 reversa normal ou diminuída
- Resposta atenuada e/ou retardada de TSH ao TRH
- Globulina ligadora de tireoxina normal

QUADRO 7.14

Mecanismos que contribuem para as anormalidades tireoidianas subclínicas na DRC

- Síntese defeituosa do hormônio tireoidiano
- Anormalidades menores nos mecanismos de *autorregulação* pituitários
- Conversão periférica de T4-T3 reduzida
- Transporte alterado dos hormônios tireoidianos secundário aos inibidores de ligação circulantes

Com a diálise peritoneal (DP), as concentrações plasmáticas totais de T4 não são tão baixas, como ocorre na hemodiálise (HD), mas as concentrações de T3 são mais baixas. As baixas concentrações de T4 na DP podem relacionar-se com baixas concentrações da globulina ligante de tiroxina (TBG); enquanto pode estar presente um inibidor de ligação na hemodiálise. A diálise peritoneal ambulatoria contínua (CAPD) parece corrigir as concentrações plasmáticas livres, não ligadas, de T4 melhor que a HD; o TSH é normal em ambos os grupos. Após transplante bem-sucedido, as concentrações plasmáticas dos hormônios tireoidianos voltam ao normal, embora a resposta do TSH ao TRH possa estar normal ou diminuída.

O diagnóstico da doença tireoidiana em pacientes com DRC é difícil. O diagnóstico de hipotireoidismo primário só pode ser feito com precisão se houver TSH plasmático inequivocamente elevado. Em casos menos definidos, a medição de T4 livre pode ser útil, mas não é confiável. A resposta ao tratamento deve ser monitorada usando-se concentrações plasmáticas de T4 livre. O diagnóstico de hipertireoidismo no comprometimento renal é mostrado pela elevada concentração plasmática de T4 livre na presença de TSH suprimido, embora o hipertireoidismo seja extremamente raro em pacientes com essa condição.

Anemia

Em pacientes com insuficiência renal estabelecida, concentrações plasmáticas de eritropoetina geralmente estão normais ou até elevadas. No entanto, essas concentrações, em geral, estão inadequadamente baixas para o grau de anemia e, então, há um estado de relativa deficiência de eritropoetina, que contribui para a anemia normocítica normocrômica. Outros fatores incluem depressão da medula eritroide pelas “toxinas urêmicas”, sangramento e hemodiluição devido à retenção de água. Após o transplante renal, a anemia melhora, e as concentrações plasmáticas de eritropoetina voltam ao normal. No entanto, muito ocasionalmente, elas permanecem elevadas e se desenvolve eritrocitose. Isso se deve a alguma secreção residual de eritropoetina dos rins doentes.

Controle endócrino do equilíbrio de sal e água

A doença renal crônica influencia a atividade de numerosos hormônios renais e extrarrenais que controlam o equilíbrio de sal e água, assim como a pressão sanguínea e o volume. A liberação de renina parece estar mantida por rins doentes em muitas circunstâncias. Assim, dependendo do equilíbrio hidreletrolítico, a atividade plasmática da renina (APR) em pacientes com comprometimento renal pode ser baixa, normal ou alta.

As atividades plasmáticas da renina e as concentrações de 18-hidroxycorticosterona aumentam mais em pacientes na CAPD do que naqueles tratados com HD. Essas concentrações aumentadas foram atribuídas à contínua depleção do volume de fluido induzida pela ultrafiltração peritoneal. As concentrações de aldosterona também estão elevadas secundariamente à hiperpotassemia; elas estão reduzidas de forma mais efetiva pela HD do que pela CAPD. O transplante renal restaura ao normal a APR e a aldosterona. Além disso, parecem estar preservadas as respostas fisiológicas normais à restrição de sódio, à posição ereta, à hipo ou hipervolemia e aos inibidores da enzima conversora de angiotensina.

As concentrações plasmáticas de cortisol estão no limite superior do normal na DRC e respondem normalmente durante um teste com tetracosactídeo ou hipoglicemia induzida por insulina, embora as respostas de prolactina e GH estejam atenuadas durante a última, compatível com o grau de disfunção da hipófise anterior.

As concentrações plasmáticas de catecolamina geralmente estão elevadas na DRC avançada devido à combinação de vários mecanismos, incluindo a depuração reduzida, catabolismo e captação neuronal, assim como o efluxo simpático aumentado. Após transplante renal, foram encontradas concentrações plasmáticas normais de noradrenalina (norepinefrina) com concentrações moderadamente elevadas de adrenalina (epinefrina). A arginina-vasopressina (AVP) costuma ser filtrada livremente pelos glomérulos e catabolizada pelos túbulos; assim, as concentrações plasmáticas de AVP estão elevadas na DRC. O hormônio não é eliminado de maneira significativa pela diálise e permanece elevado em resposta à depleção crônica de fluido. Após transplante, foram relatadas tanto concentrações normais quanto elevadas de AVP. As concentrações plasmáticas de peptídeos natriuréticos (p. ex., BNP, [Cap. 4](#)) se elevam em relação direta com a elevação da creatinina plasmática, e representam uma resposta homeostática normal à sobrecarga de fluido. Depois de diálise eficaz estabelecida ou transplante renal realizado, as concentrações voltam ao normal.

O comprometimento da função regulatória dos rins resulta em defeitos tanto nos mecanismos excretores quanto nos de conservação de sódio e água ([Fig. 7.7](#)).

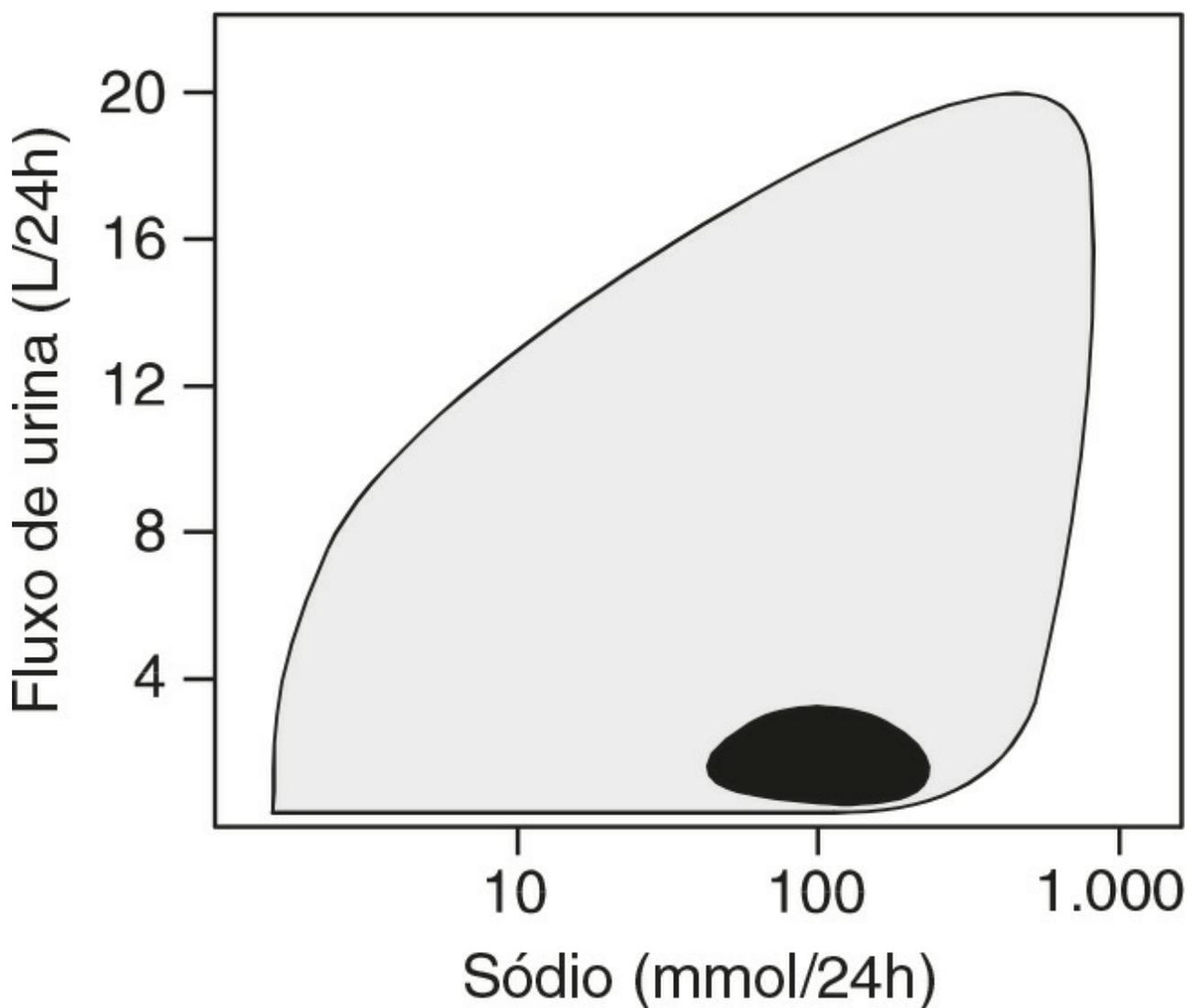


FIGURA 7.7 ■ A capacidade renal de excretar sódio e água em indivíduos saudáveis (sombreado claro) e em pacientes com função renal gravemente comprometida (sombreado escuro). (De Davison AM et al (eds) 2005 Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press p. 1705, com permissão).

Sede e noctúria são características comuns da doença renal crônica, refletindo a redução da capacidade de concentrar a urina e perda da variação diurna normal na sua produção. Esses efeitos se devem primariamente à carga de soluto, causando diurese osmótica nos néfrons funcionais remanescentes. Os pacientes tendem a não se queixar de poliúria; a baixa TFG estabelece um limite baixo no volume máximo de urina de até cerca de 4 L/24 h. A capacidade de diluir a urina pode ser preservada por mais tempo que a de concentrá-la; no entanto, na doença avançada, pode não ocorrer diluição nem concentração. A urina tende a ter uma osmolalidade fixa (~300 mmol/kg) e o paciente está em grande risco de super e sub-hidratação se a ingestão de fluido não for cuidadosamente regulada.

No início do curso da DRC, o equilíbrio normal de sódio pode ser mantido pela excreção aumentada por meio de néfrons funcionais remanescentes. Particularmente em pacientes com distúrbios primariamente tubulares, a conservação de sódio pode ser defeituosa, levando à depleção de sódio com evidência clínica de volume diminuído de LEC. Posteriormente, a tendência é de retenção de sódio, mas isso pode não ser aparente até a TFG ficar abaixo de 10 mL/min e, mesmo assim, alguns pacientes continuam a extravasar sódio. Como a queda de volume de LEC pode comprometer ainda mais a função renal, é essencial uma cuidadosa atenção na manutenção do equilíbrio de sódio no tratamento de pacientes com DRC.

Metabolismo de carboidratos e metabolismo de lipídeos

A tolerância prejudicada à glicose, secundária à resistência à insulina, é uma característica da DRC. Uma série de mecanismos parece contribuir para a geração dessa anormalidade metabólica (Quadro 7.15), que é corrigida apenas parcialmente pela diálise e pode persistir após o transplante renal. No entanto, isso pode estar relacionado com o efeito da terapia com esteroides, uma vez que os glicocorticoides são bem conhecidos por sua capacidade de causar hiperglicemia. Cerca de 70% dos pacientes com DRC exibem anormalidades tanto de lipídeos quanto de lipoproteínas, que se acredita serem secundárias ao hiperinsulinismo. Em geral, há elevação dos triglicerídeos plasmáticos, da lipoproteína de densidade muito

baixa e da lipoproteína de densidade intermediária, mas o colesterol total está normal, com redução de lipoproteína de alta densidade. O conteúdo de apoproteína e lipídeo das lipoproteínas também está alterado.

QUADRO 7.15 Mecanismos que contribuem para a tolerância à glicose prejudicada na doença renal crônica

- Acidose metabólica
- Sensibilidade celular diminuída à insulina
- Utilização diminuída de glicose pelos tecidos periféricos
- Concentrações plasmáticas aumentadas de GH e glucagon
- Retenção de Mg^{2+}

Os principais defeitos subjacentes a essas anormalidades parecem ser as baixas atividades da lipoproteína lipase tecidual, lipase hepática e lecitina-colesterol aciltransferase. Essas anormalidades indubitavelmente contribuem para aumentar a morbidade e mortalidade cardiovasculares, observadas em pacientes com DRC.

Tratamento

Conduta geral

Esta implica medidas para avaliar e tratar condições comórbidas, alentecer a progressão da doença renal, reduzir o risco de doença cardiovascular, evitar e tratar complicações da doença renal crônica e preparar para um eventual tratamento de substituição renal. As medidas específicas da doença renal são discutidas mais adiante. O tratamento das condições comórbidas não será discutido mais a fundo aqui.

O estadiamento da doença renal crônica, definido pela classificação K/DOQI da doença renal crônica (Tabela 7.2), é usado como a base para o desenvolvimento de planos de tratamento clínico para pacientes individuais.

Alentecimento da progressão da doença renal. Se for possível identificar a causa da DRC, esta deve, é claro, ser tratada de maneira adequada. Deve-se tomar cuidado para evitar condições que possam acelerar o declínio da função renal; por exemplo, a desidratação e a infecção (Quadro 7.6).

Medidas dietéticas são importantes na tentativa de retardar a progressão da doença e a prevenção de complicações. O tratamento dietético deve idealmente ser supervisionado por um nutricionista com treinamento especial em tratamento de doença renal. Este profissional não apenas será capaz de aconselhar sobre uma dieta apropriada, mas também de designar uma dieta aceitável para o paciente, assim como monitorar o cumprimento. Os princípios básicos do tratamento dietético incluem manutenção do equilíbrio de sódio, potássio e água, que geralmente implica na restrição da ingestão de sódio e potássio; redução da ingestão de fosfato, e restrição de proteína dietética (de cerca de 0,8 g/kg por 24 h).

Estudo experimental sugere que a criteriosa redução da ingestão de proteína pode diminuir a progressão da DRC, mesmo quando isso for bem estabelecido (concentração plasmática de creatinina > 400 $\mu\text{mol/L}$). A restrição da proteína dietética pode proteger contra a progressão da DRC por reduções hemodinamicamente mediadas na pressão intraglomerular e por alterações na expressão de citocina e síntese da matriz. Os efeitos hemodinâmicos de hiperfiltração induzida por proteína podem ser decorrentes de alterações em hormônios (como glucagon e fator 1 de crescimento semelhante à insulina), alterações no sistema renina-angiotensina e efeitos intrarrenais, incluindo a autorregulação tubuloglomerular. Os benefícios da restrição moderada de proteína dietética (0,6 a 0,8 g/kg por dia) na progressão da DRC em humanos permanecem controversos. Dados atuais sugerem que, na melhor das hipóteses, uma pequena redução da taxa de declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) pode ser observada com a dieta de baixo teor de proteína.

Ao planejar a nutrição em pacientes tratados com diálise, deve-se fazer uma estimativa da perda de proteína e aminoácidos no dialisado. Isso ocorre em pacientes em diálise peritoneal e em hemodiálise, embora a perda de proteína tenda a ser maior no caso da primeira e chegar a 40 g/24 h.

Pode ser necessária a prescrição de suplementos vitamínicos para os pacientes tratados de maneira conservadora e, particularmente, para aqueles em diálise. Cuidadoso monitoramento clínico e bioquímico do estado nutricional é essencial. Uma adequada ingestão de energia deve ser mantida (pelo menos 35 kcal/kg por 24 h) para atender às necessidades de energia e evitar o catabolismo.

A necessidade de atenção especial à ingestão de sódio e potássio deve estar óbvia pelo o que já foi visto nas seções anteriores. Há dados experimentais sugerindo que a restrição de fosfato também é desejável para evitar o desenvolvimento de doença metabólica renal e, para tanto, o ideal é que a meta de manutenção da concentração plasmática de fosfato esteja dentro da variação de referência. Embora a restrição de proteína dietética geralmente também implique a restrição de fosfato dietético, pode ser difícil obter o controle adequado. Também é importante evitar a diminuição da ingestão de cálcio, que

pode contribuir para o desenvolvimento de doença óssea. Os sais de alumínio orais podem ser administrados para ligar o fosfato ao intestino e reduzir sua absorção; o risco de toxicidade neurológica e óssea induzida pelo alumínio que levou a evitar seu uso pode ter sido exagerado, mas se os sais forem usados, é importante monitorar regularmente a concentração de alumínio sérico. O carbonato de cálcio – capaz de aglutinar o fosfato – é usado amplamente, mas deve-se tomar cuidado para evitar a indução de hipercalcemia, além da preocupação de que seu uso pode aumentar o risco de calcificação vascular. Novos aglutinantes de fosfato sem cálcio são disponibilizados atualmente.

A dislipidemia costuma estar presente em pacientes com DRC. Há dados conflitantes referentes ao efeito da terapia de redução lipídica com estatinas sobre a progressão de DRC. Alguns estudos sugerem que as estatinas alentecem a taxa de declínio da função renal em pacientes com disfunção renal leve a moderada, enquanto outros descobriram que elas não o fazem. Todos os dados de avaliação dos efeitos da terapia com estatina na progressão da DRC tiveram como base análises de subgrupo dos estudos destinados a avaliar a eficácia da terapia com estatina na doença cardiovascular. Assim, a terapia com estatina não pode ser recomendada unicamente para proteção renal.

Prevenção de complicações. É essencial evitar a desidratação. É necessário um cuidado especial com o equilíbrio de fluido se o paciente tiver perdas anormais; por exemplo, por causa de vômito, diarreia ou tratamento muito vigoroso com diuréticos. A pressão sanguínea deve ser monitorada regularmente e qualquer hipertensão tratada de maneira adequada. Quaisquer infecções, mas particularmente as do trato urinário, devem ser tratadas de imediato, de preferência com fármacos não nefrotóxicos. De fato, toda medicação deve ser cuidadosamente escolhida para evitar a nefrotoxicidade.

A prevenção da doença óssea envolve a minimização da hiperfosfatemia (veja anteriormente) e a administração de metabólitos-hidroxilados de vitamina D, com ou sem suplementos de cálcio. Se a hipercalcemia ocorrer devido ao hiperparatireoidismo terciário e nos pacientes que não são adequados para a cirurgia, podem ser usados calcimiméticos (p. ex., cinacalcet). Esses fármacos agem diretamente sobre o receptor sensor de cálcio das células principais das glândulas paratireoides, com o objetivo de reduzir a síntese e a secreção de PTH.

A eritropoetina recombinante está disponível para o tratamento de anemia. É eficaz e pode aumentar muito o bem-estar dos pacientes com DRC, sejam eles tratados de maneira conservadora ou por diálise. No entanto, tem alto custo e é preciso ter cuidado na seleção do paciente e no monitoramento da resposta para assegurar o uso eficiente do fármaco. As reservas de ferro devem ser reabastecidas para que a eritropoetina tenha ação eficaz.

Tratamento de substituição renal

Por definição, o paciente que chega ao estágio terminal da insuficiência renal requer o tratamento de substituição renal para sobreviver. Diante da severa perda de função renal, as medidas gerais delineadas anteriormente não serão mais suficientes para manter um ambiente interno compatível com a manutenção das funções vitais. Essencialmente, há duas opções: diálise (peritoneal ou hemodiálise; hemofiltração e hemodiafiltração são técnicas relacionadas) e transplante renal. Estas não são exclusivas; a maioria dos pacientes precisará ser submetida à diálise até que o transplante se torne possível e, mesmo após o transplante, alguns necessitarão de diálise até ser estabelecida uma adequada função ou precisar dela novamente, caso haja falha do enxerto.

O tempo ideal para um paciente iniciar a diálise dependerá de vários fatores:

- Falha das medidas conservadoras em possibilitar ao paciente continuar as atividades da vida diária, incluindo o trabalho
- Início de complicações importantes (pericardite, neuropatia, encefalopatia, hiperpotassemia persistente)
- Outras características de uremia potencialmente fatais ou intoleráveis.

O início precoce da diálise de manutenção atualmente é preferida a um período prolongado de restrição dietética. De acordo com as diretrizes da K/DOQI ([Tabela 7.2](#)), a diálise deve ser iniciada eletivamente naqueles cuja TFGe é < 15 mL/min. Alguns pacientes no Reino Unido são elegíveis para o transplante pré-emptivo se houver previsão de necessidade de diálise dentro de 6 meses (isto é, previsão de queda da TFG para < 15 mL/min).

Hemodiálise. O dialisador consiste em dois compartimentos contíguos separados por uma membrana semipermeável. O sangue flui através de um compartimento, enquanto o fluido da diálise em direção oposta flui através do outro compartimento. Os produtos residuais se difundem de acordo com o gradiente de concentração – ou seja, do sangue para o dialisado; a água move-se de acordo com as osmolalidades relativas de plasma e dialisado, e outras substâncias que possam atravessar a membrana (p. ex., sódio, potássio) o fazem em relação a seus próprios gradientes ([Fig. 7.8](#)). Os dialisadores usados com mais frequência consistem em uma série de fibras ocas com paredes semipermeáveis; o sangue é bombeado pelas fibras, que são circundadas pelo dialisado.

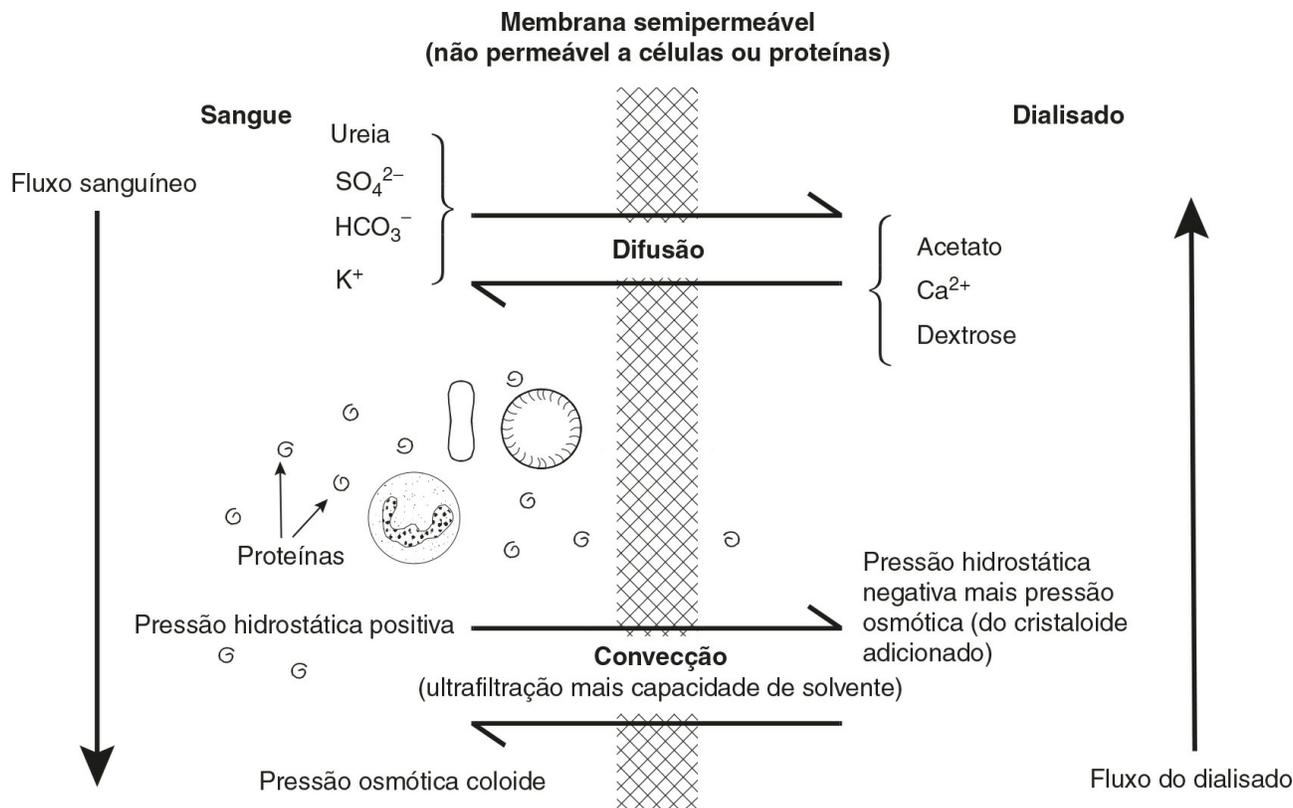


FIGURA 7.8 ■ Os princípios da hemodiálise.

A composição do dialisado é similar ao do fluido intersticial, mas com concentração mais baixa de potássio e concentração mais alta de glicose (para tornar o fluido hipertônico e assim remover a água).

A maioria dos pacientes recebe diálise por 12 a 15 h/semana, durante três sessões, em casa, em uma unidade satélite ou no hospital. É possível relaxar as restrições dietéticas necessárias durante o tratamento conservador, pouco depois de iniciar a diálise; mesmo que mais proteína (p. ex., 1 g/kg por 24 h) seja permitida, a ingestão de potássio, sódio, fosfato e água ainda requer restrição.

A avaliação clínica proporciona um importante guia para a adequação da diálise, mas é, por si só, inadequada. Medições de concentrações de ureia e creatinina pré- e pós-diálise também têm limitações. Muitos meios alternativos de avaliação foram estudados, dos quais a “modelagem cinética de ureia” (UKM) é o de uso mais amplo. Medições da concentração plasmática de ureia são usadas para calcular a depuração total de ureia (K) (depuração residual mais depuração pelo dialisador, em mL/min). Isso pode ser usado para calcular a função “Kt/V”, em que t é o tempo de diálise em minutos e V, o volume de distribuição de ureia em mL (equivalente à água corporal total ou 65% do peso corporal). O valor ideal de Kt/V é > 1,0. No entanto, a ureia não é um marcador ideal da função renal; as estimativas de V podem subestimar os reais valores e a depuração desejada e a depuração real alcançada podem não ser as mesmas. Além disso, não está claro se o aumento de benefício poderá ocorrer se valores mais altos de Kt/V forem alcançados. Assim, o uso de Kt/V para guiar a terapia de diálise não é tão simples quanto parece.

Hemofiltração. Embora, na hemodiálise, os produtos residuais sejam removidos por difusão, na hemofiltração, eles são removidos por convecção. O fluido atravessa a membrana de filtração como resultado da diferença de pressão. As membranas de hemofiltração geralmente são mais permeáveis que aquelas usadas na diálise. Isso tem a vantagem potencial de que moléculas maiores (p. ex., polipeptídeos de baixo peso molecular) possam ser mais facilmente eliminadas do plasma do que com a hemodiálise.

Há sistemas que incorporaram tanto a difusão quanto a convecção; ou seja, hemodiafiltração. Na hemofiltração e hemodiafiltração, o volume ultrafiltrado é repostado por infusão intravenosa de fluido de reposição pré-preparado em sacos. O fluido de reposição também pode ser preparado em série por uma máquina de diálise e, para tanto, a qualidade da água terá de ser ultrapura.

Diálise peritoneal. Nessa técnica, a membrana semipermeável é a membrana peritoneal. O dialisado é instilado dentro da cavidade peritoneal através de um cateter permanente de diálise de (Silastic®) que possibilita que seja equilibrado e depois removido. A diálise peritoneal ambulatorial contínua, em que o processo é contínuo, com três ou quatro trocas de fluido em um período de 24 h, é amplamente usada.

Diálise peritoneal automatizada (DPA) é o termo usado para se referir a todas as formas de DP que fazem uso de uma máquina para auxiliar na liberação e drenagem de fluido. As trocas são geralmente realizadas durante a noite, o que deixa o paciente livre durante o dia.

A função renal residual pode contribuir com até 1/3 da depuração de creatinina; no entanto, declina com o tempo, de modo que a prescrição de diálise precisa ser mantida sob revisão para assegurar uma depuração adequada.

Transplante renal. Além de afastar a necessidade de diálise repetida, o transplante bem-sucedido remove as restrições da ingestão de alimento e líquido do paciente. Este terá de se submeter à terapia imunossupressiva por toda a vida e, embora isso represente alguns riscos (maior suscetibilidade à infecção e incidência de distúrbios linfoproliferativos), estes podem ser minimizados por um cuidadoso monitoramento, incluindo o monitoramento terapêutico das concentrações plasmáticas de medicamento imunossupressivo.

Há muitos regimes imunossupressivos. Em resumo, eles incluem um anticorpo monoclonal contra o receptor de interleucina-2 (IL-2)- (p. ex., basiliximabe ou daclizumabe) sob indução, um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), um agente antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato mofetila) e corticosteroides. Sirolimo é outro fármaco imunossupressivo não nefrotóxico; já os inibidores da calcineurina o são. O monitoramento terapêutico desses fármacos é essencial (Cap. 39). Caso ocorra disfunção do enxerto, concentrações tóxicas dos inibidores de calcineurina são uma importante causa reversível.

Muitos fatores influenciam a sobrevida do paciente, mas as taxas continuam a melhorar e, atualmente, são comuns taxas de sobrevida em 1 ano de > 95% para os pacientes. Em geral, > 88% dos enxertos de doadores cadavéricos e > 95% de doadores aparentados vivos ainda estão funcionais em 1 ano.

Após o transplante, é necessário cuidadoso monitoramento para avaliar a função do enxerto, monitorar a hidratação do paciente e auxiliar no diagnóstico precoce da rejeição. Além disso, são necessários: medições regulares do volume urinário; concentrações plasmáticas de creatinina, sódio, potássio, bicarbonato, glicose, cálcio, fosfato e albumina; testes de função hepática, hemoglobina e leucogramas; assim como contagens de plaquetas e monitoramento terapêutico de fármacos imunossupressivos.

CONCLUSÃO

Os rins têm um papel essencial na regulação da composição e volume dos fluidos corporais e na excreção de produtos residuais do metabolismo; além disso, têm importantes funções endócrinas. Podem ser afetados por processos patológicos confinados a eles, mas com frequência são afetados por doença primariamente extrarrenal.

O uso informado de testes bioquímicos tem importante participação na investigação da integridade e função renais, embora muitos outros tipos de investigação também sejam usados no tratamento dos pacientes com doença renal.

O comprometimento renal pode ser agudo (quando, em geral, é potencialmente reversível) ou crônico (quando geralmente progride de forma inexorável para insuficiência renal estabelecida [estágio terminal]). Em ambos os tipos, ocorrem profundas consequências sistêmicas. Medidas conservadoras são importantes no tratamento, mas a terapia de substituição renal, por meio de alguma forma de diálise ou hemofiltração, muitas vezes é necessária. Na insuficiência renal estabelecida (estágio terminal), o resultado é a morte, a não ser que o paciente se submeta com sucesso ao transplante renal ou receba tratamento de substituição renal a longo prazo.

Nota sobre terminologia

Os termos “lesão renal aguda” e “doença renal crônica” foram substituídos atualmente por “insuficiência renal aguda” e “insuficiência renal crônica”, respectivamente.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a contribuição de Sui Phin Kon e William Marshall, que escreveram os capítulos para as edições anteriores do livro.

Leitura complementar

Barrett KE, Barman SM, Boitano S *et al.* Ganong's review of medical physiology. 24th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2012.

Um livro-texto universitário conciso de fisiologia, que apresenta boa visão geral sobre a fisiologia renal.

Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P *et al.* editors. Oxford textbook of clinical nephrology. 3rd ed Oxford: Oxford University Press; 2005.

Um estudo abrangente, em três volumes, que, assim como enfatiza os aspectos clínicos das doenças renais, inclui descrições competentes de sua base fisiopatológica.

The Renal Association. <http://www.renal.org>.

O site da The Renal Association, que tem mais informações sobre TFG e doença renal crônica.

CAPÍTULO 8

Proteinúria

Anne Dawnay

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

CONSERVAÇÃO DE PROTEÍNA PELOS RINS

- A parede capilar glomerular
- A teoria da peneira molecular
- Reabsorção tubular de proteínas
- Secreção tubular de proteínas

CONTEÚDO NORMAL DE PROTEÍNA URINÁRIA

- Determinantes da excreção de proteína urinária

PROTEINÚRIA NA DOENÇA RENAL

- Proteinúria no estadiamento e prognóstico de doença renal crônica
- Proteinúria glomerular e síndrome nefrótica
- Proteinúria tubular
- Proteinúria de origem pré-renal

MICROALBUMINÚRIA COMO UM MARCADOR DE RISCO

- Microalbuminúria e o risco de complicações diabéticas
- Risco cardiovascular
- Microalbuminúria como um fator de risco em outros processos inflamatórios

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE PROTEINÚRIA

- Tiras reagentes de urina
- Coleta de urina
- Medição de proteína urinária
- Investigação gradual de proteinúria

INTRODUÇÃO

Por mais de 150 anos, a proteinúria foi reconhecida como um dos principais sinais de doença renal e continua a ser usada para o diagnóstico e tratamento de pacientes com nefropatia. No entanto, o uso de métodos de imunoensaio sensíveis para medir a albumina urinária demonstrou que a proteinúria patologicamente significativa está bem abaixo do limite de detecção de métodos químicos. Desde a descoberta, há várias décadas, de que o baixo nível de albuminúria (microalbuminúria) identifica os pacientes diabéticos com nefropatia incipiente, estudos em mais larga escala revelaram que a microalbuminúria também é um fator de risco para as doenças macro e microvascular, tanto em populações diabéticas quanto não diabéticas. Estudos dos últimos 10 anos confirmaram que a microalbuminúria não apenas está associada à doença cardiovascular, mas também a

qualquer condição inflamatória aguda, e é um reflexo de disfunção endotelial vascular sistêmica. De particular importância é a descoberta de que, em algumas condições, a microalbuminúria é reversível com intervenções que protegem o sistema vascular. Assim, a avaliação moderna da proteinúria ao longo de toda a variação patológica tem papel não apenas no diagnóstico e tratamento da doença renal primária, mas também como um marcador de disfunção endotelial em uma variedade de condições não renais.

CONSERVAÇÃO DE PROTEÍNA PELOS RINS

Os rins recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco em repouso, o que representa aproximadamente 1,2 L/min de sangue ou 650 mL/min de plasma. A capacidade dos rins de conservar proteína pode ser julgada por um cálculo simples. A cada 24 h, aproximadamente 930 L de plasma contendo cerca de 70 g/L de proteína atravessam os rins, representando 65 kg de proteína, dos quais < 100 mg (0,00015%) aparecem na urina.

O processo de filtração depende de um adequado fluxo sanguíneo renal, que é preservado por um sistema autorregulador, apesar das variações na pressão sanguínea (p. 128). Este mecanismo possibilita a vasodilatação (à medida que a pressão de perfusão cai) e a vasoconstrição (quando a pressão se eleva). Os mediadores desse processo incluem prostaglandinas, cininas e peptídeos atriais (vasodilatadores) e angiotensina II, hormônios α -adrenérgicos, tromboxano A_2 , noradrenalina (norepinefrina) e vasopressina (vasoconstritores). Além disso, as arteríolas renais respondem dentro de segundos a alterações na tensão de parede do vaso; assim, quando a pressão de perfusão renal se eleva, o tônus da parede do vaso aumenta e, inversamente, quando a pressão de perfusão renal cai abruptamente, há uma redução compensatória do tônus da parede do vaso. Esse fenômeno é chamado de reflexo miogênico e ajuda a manter o fluxo sanguíneo renal constante ao longo da variação das pressões de perfusão.

Uma pressão intraglomerular mínima, derivada da ação de bombeamento do coração, é necessária para superar as duas principais forças de oposição à filtração: a pressão oncótica coloidal e a pressão hidrostática no espaço de Bowman. Quando a pressão de perfusão renal cai abaixo de 50 a 60 mmHg, não ocorre a vasodilatação adicional e o fluxo sanguíneo renal declina em proporção à redução da pressão de perfusão renal. Esses mecanismos mantêm o fluxo sanguíneo renal e, em consequência, a filtração glomerular independentemente das flutuações normais da pressão sanguínea. No entanto, estudos recentes sugerem que a hipertensão crônica compromete o mecanismo autorregulador renal, que pode contribuir para o dano renal associado à hipertensão e proteinúria.

A parede capilar glomerular

A membrana glomerular consiste em uma parede capilar modificada compreendendo um endotélio, uma membrana basal acelular e uma camada celular epitelial especializada externa (Fig. 8.1). As células endoteliais são finas e fenestradas com poros de 50 a 100 nm. A membrana basal, compreendendo a lâmina rara interna, lâmina densa e lâmina rara externa, tem cerca de 300 a 350 nm de espessura e é considerada uma estrutura gelatinosa contendo fibrilas de 3 a 5 nm de comprimento, mas sem poros detectáveis. Os numerosos processos podais das células epiteliais (também chamadas de podócitos) interligam e envolvem a superfície externa da membrana glomerular. Os processos podais são separados por diafragmas em fenda de aproximadamente 55 nm de largura, que formam a barreira final às proteínas plasmáticas.

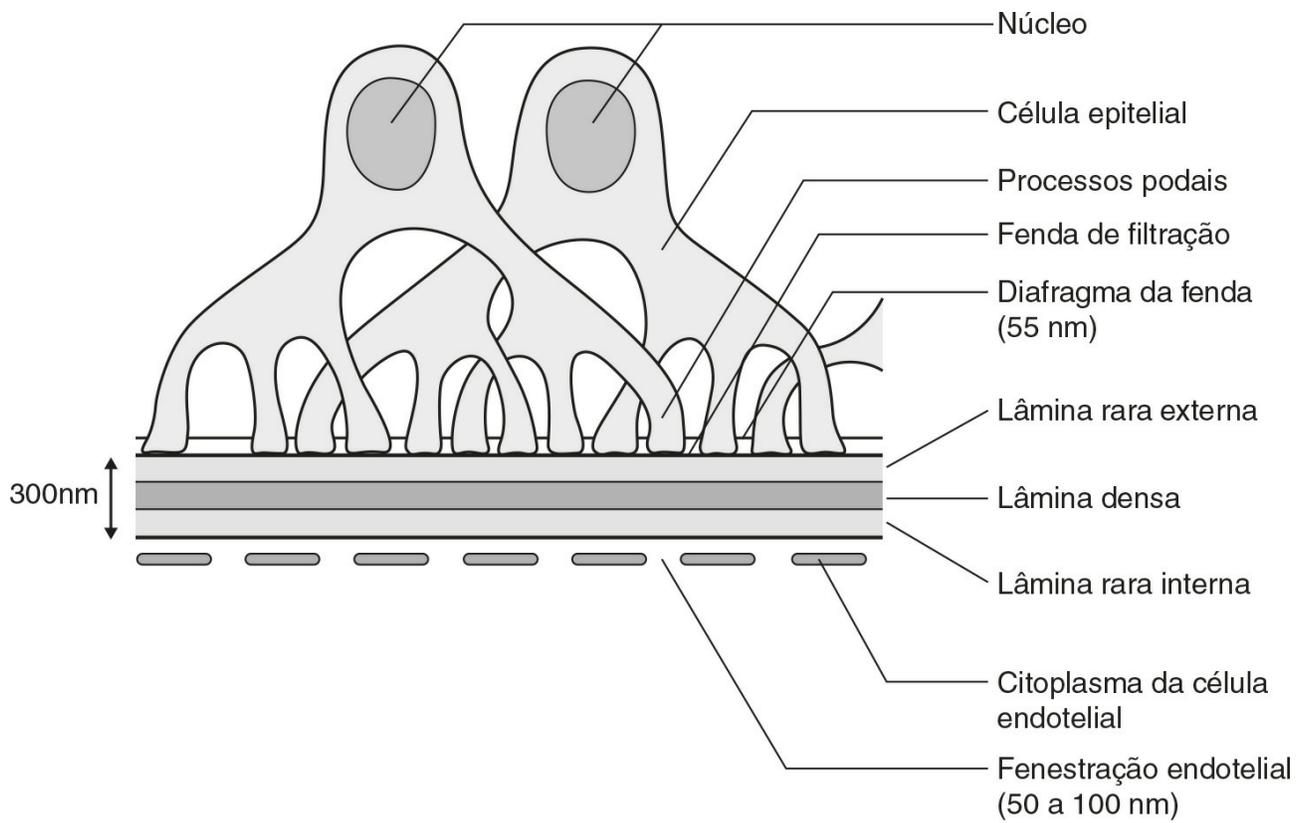


FIGURA 8.1 ■ Estrutura da membrana glomerular.

Toda a membrana glomerular contém uma carga negativa líquida fixa, que em parte se deve à cobertura de glicossialoproteínas do endotélio e epitélio. A carga aumenta em densidade a partir da lâmina rara interna na direção da lâmina rara externa, com a maior densidade nos diafragmas em fenda do epitélio.

Os capilares glomerulares agem como filtros de alta pressão, possibilitando que água e solutos de baixo peso molecular atravessem livremente e retenham quase que completamente as proteínas plasmáticas. O gradiente de concentração de proteínas através da membrana glomerular produz a pressão oncótica coloidal que deve ser superada para que a filtração ocorra.

A teoria da peneira molecular

A membrana glomerular seletivamente possibilita a passagem de água e solutos de baixo peso molecular dentro do túbulo e restringe a passagem de proteínas plasmáticas de peso molecular maior, com base na combinação de tamanho, formato e carga moleculares. O tamanho do poro das fenestrações das células endoteliais (50 a 100 nm) é grande demais para proporcionar uma importante restrição à passagem de muitas proteínas, que atravessam a membrana glomerular. Assim como a membrana glomerular, a maioria das proteínas plasmáticas contém carga líquida negativa, o que resulta em sua retenção eletroquímica pelos rins. O lado capilar da membrana basal glomerular (lâmina rara interna) tem densidade de carga de 35 a 45 mEq/L, de modo que os efeitos eletroquímicos isoladamente reduzem a concentração de albumina para 5 a 10% daquela encontrada no plasma. Assim, a lâmina rara interna da membrana basal representa o primeiro impedimento, confrontando moléculas carregadas, e com a lâmina densa proporcionando uma barreira de tamanho mais eficaz para a passagem de macromoléculas. Algumas macromoléculas acumulam-se nos diafragmas em fenda do epitélio em que a carga líquida negativa é maior, e há evidência de que algumas moléculas são pinocitosadas pelos podócitos.

Com base em seu raio, formato e carga moleculares, diferentes proteínas penetram na membrana glomerular em extensões variáveis; por exemplo, a albumina (raio 3,6 nm, ponto isoelétrico 4,7) é restrita à lâmina rara interna, enquanto a lactoperoxidase (raio 3,8 nm, ponto isoelétrico 8) pode alcançar os poros da fenda das células epiteliais.

Apesar das propriedades de retenção de proteína da membrana glomerular, algumas proteínas passam para dentro do fluido tubular proximal. Em adultos saudáveis, o conteúdo de albumina do filtrado glomerular provavelmente é de cerca de 15 mg/L que, com a taxa de filtração glomerular (TFG) de 160 L/24 h, resulta na apresentação de 2 a 3 g de albumina aos túbulos renais ao dia, sendo em sua maior parte reabsorvida.

Reabsorção tubular de proteínas

A quantidade de proteína que alcança os túbulos proximais é uma função da capacidade da proteína de cruzar a membrana glomerular e sua concentração plasmática. Após a reabsorção, as proteínas são catabolizadas nas células tubulares e os aminoácidos, vitaminas ligadas e metais-traço retornam ao conjunto plasmático. Por exemplo, em circunstâncias normais, os rins são responsáveis por cerca de 10% do catabolismo da albumina, mas essa cifra pode subir para 60% quando há aumento da depuração glomerular de albumina, como ocorre na síndrome nefrótica.

Em geral, apenas uma proporção muito pequena de proteínas plasmáticas alcança a urina. Isso se deve primariamente à retenção de proteínas de alto peso molecular por parte dos glomérulos, assim como à reabsorção quase completa do túbulo proximal e ao catabolismo de quaisquer proteínas filtradas de peso molecular mais baixo que atravessaram a membrana glomerular com mais facilidade. Assim, a depuração renal de proteínas plasmáticas representa uma combinação desses processos. As contribuições relativas de retenção glomerular e reabsorção tubular para a depuração de proteína pelo rim dependem do peso molecular ([Tabela 8.1](#)).

TABELA 8.1 Depurações relativas do plasma

Proteína	Peso molecular (Da)	Depuração (%TFG)
IgG	150.000	0,01
Albumina	69.000	0,02
Amilase	48.000	3
Mioglobina	17.800	75
Lisozíma	14.500	80

O provável mecanismo de reabsorção tubular proximal de proteína é a endocitose pela membrana celular apical epitelial tubular mediada por dois receptores (megalina e cubilina) e a proteína cooperadora *amnionless*. As mutações em um ou outro desses componentes são responsáveis pela proteinúria tubular da síndrome de Imlerslund-Grasbeck (má absorção seletiva de vitamina B₁₂) e da síndrome de Donnai-Barrow (um distúrbio multissistêmico que afeta muitos órgãos que geralmente expressam megalina). Após a reabsorção, as proteínas são transferidas para os lisossomos para degradação, embora os receptores sejam reciclados a partir dos endossomos para a membrana célula apical. Mutações nos componentes lisossomais e endossomais são responsáveis pela proteinúria tubular na doença de Dent e na cistinose; o mecanismo molecular na síndrome de Lowe ainda não foi esclarecido ([Cap. 9](#)).

Megalina e/ou cubilina se ligam à albumina e às proteínas de baixo peso molecular, mas há alguma evidência de que, dentre as proteínas filtradas que alcançam o túbulo proximal, aquelas com pesos moleculares mais baixos são reabsorvidas por meio de diferentes mecanismos daqueles com pesos moleculares mais altos. Por exemplo, embora quantidades aumentadas de proteínas de baixo molecular sejam excretadas na doença tubular, grandes aumentos não são vistos na urina dos pacientes com massiva proteinúria glomerular quando os mecanismos reabsortivos de proteínas com alto peso molecular, como a albumina, estão saturados. Por outro lado, a indução experimental de massiva proteinúria de baixo peso molecular por meio de saturação da reabsorção com outras proteínas de baixo peso molecular não leva a aumento similar na albumina urinária.

Proteínas de baixo peso molecular, como a α_1 -microglobulina e a proteína ligadora de retinol, que são prontamente filtradas no glomérulo e geralmente > 99,9% reabsorvidos, podem ser usadas como marcadores sensíveis da função tubular proximal, uma vez que até o dano tubular sutil está associado ao aumento da excreção urinária.

Doenças glomerulares causadoras de proteinúria acentuada induzem a liberação de múltiplos mediadores inflamatórios e fibrogênicos, os quais causam fibrose tubulointersticial e formação cicatricial renal, que contribuem para o comprometimento renal. Estudos recentes sugerem que grandes proteínas, como a albumina, que atravessam a membrana glomerular doente, causam lesão celular tubular quando alcançam os túbulos proximais. A reabsorção de quantidades excessivas dessas proteínas leva à sobrecarga dos lisossomos e à ativação das células tubulares proximais, que produzem metaloproteínas de matriz, citocinas, quimioatrativos leucocitários e mediadores vasoativos, levando à inflamação intersticial e formação cicatricial. O mecanismo de lesão foi mais estudado para a albumina e parece provável que os compostos fixados à proteína, como os ácidos graxos, sejam os principais culpados. Na doença glomerular com lesão mínima com proteinúria acentuada e que não está associada à formação cicatricial, a composição albumina-ácido graxo parece ser diferente daquelas das outras glomerulopatias.

Secreção tubular de proteínas

Proteínas muito grandes para serem filtradas pelo glomérulo normal aparecem na urina como resultado de secreção tubular ou de descamação das células epiteliais tubulares como parte do *turnover* celular normal. Algumas proteínas de alto peso molecular também podem entrar na urina durante sua passagem pós-renal ao longo do trato urinário. Atividades mensuráveis

de enzimas, como a N-acetil β -D-glicosaminidase (150.000 Da), a γ -glutamyl transferase (120.000 Da) e a lactato desidrogenase (144.000 Da) podem ser encontradas na urina normal.

A principal proteína urinária exclusivamente de origem renal é a uromodulina (anteriormente conhecida como glicoproteína de Tamm-Horsfall), uma proteína fortemente glicosilada secretada do ramo grosso ascendente das alças de Henle. Tem peso molecular de 70.000 Da, mas geralmente está presente na urina como um grande polímero ligado de forma não covalente. Como seu ponto isoelétrico é 3,3, ele tende a se precipitar como um gel durante a acidificação urinária, formando cilindros por captura do que estiver na vizinhança, tais como albumina, hemácias, células tubulares ou resíduos celulares. Numerosas mutações no gene da uromodulina foram identificadas em associação à nefropatia hiperuricêmica juvenil familiar e doença renal medular cística tipo 2. Estes são provavelmente fenótipos diferentes da mesma doença, sendo conhecidos coletivamente como doença do armazenamento de uromodulina, devido ao acúmulo da proteína mutada desenovelada nas células do ramo grosso ascendente das alças de Henle. São distúrbios tubulointersticiais primários raros com herança autossômica dominante, caracterizados por doença renal crônica progressiva, hiperuricemia e gota, com mínima proteinúria.

A função biológica normal da uromodulina permanece não esclarecida, mas provavelmente tem um papel protetor em capturar material potencialmente lesivo no espaço urinário, possibilitando a excreção como cilindros. A diferenciação microscópica do tipo de cilindros presentes na urina pode dar informação útil sobre os processos patológicos dentro do rim (Cap. 7). Estudos experimentais sugerem que a uromodulina tenha um papel protetor contra a formação de cálculos. Sua capacidade de ligar *Escherichia coli* fimbriada tipo 1 levou à sugestão de que sua excreção evoluiu como uma defesa contra infecções do trato urinário.

CONTEÚDO NORMAL DE PROTEÍNA URINÁRIA

Um adulto normal excreta cerca de 300 mg/24 h de material não dialisável, do qual < 140 mg/24 h é proteína, mas as variações de referência publicadas para a excreção urinária total de proteína variam consideravelmente com o método analítico usado. As proteínas plasmáticas representam somente cerca de 25 mg/24 h de proteína urinária total (Tabela 8.2), das quais aproximadamente metade é albumina: as proteínas remanescentes são de origem renal, sendo a uromodulina o principal contribuinte (70 mg/24 h). Por essas razões, e pelo fato de o baixo nível de albuminúria (microalbuminúria) ter valor prognóstico tanto para a doença renal quanto para a não renal, devem ser usados imunoensaios de albumina urinária para avaliar a proteinúria glomerular quando as taxas de excreção de proteína são baixas.

TABELA 8.2 Proteínas plasmáticas encontradas na urina normal

Proteína	Excreção média mg/24 h
Pré-albumina	0,03 (0,02 a 0,05)
Albumina	12,7 (8,9 a 21,9)
α_1 -Glicoproteína ácida	0,41 (0,29 a 0,68)
α_1 -Antitripsina	0,31 (0,19 a 0,56)
Ceruloplasmina	0,06 (0,05 a 0,06)
Haptoglobina	0,18 (até 0,42)
Transferrina	0,22 (0,13 a 0,38)
Hemopexina	0,2 (0,14 a 0,29)
IgA	0,51 (0,37 a 0,61)
IgG	2,46 (1,97 a 3,01)
IgM	0,34
Cadeias leves	
Lambda (λ)	1,4
Kappa (κ)	2,3
β_2 -Microglobulina	0,3

Adaptada de Pesce AJ, First MJ 1979 Proteinuria: an integrated review, 1st edn. New York: Marcel Dekker, com permissão.

Determinantes da excreção de proteína urinária

Idade, sexo e variação diurna

Em neonatos, a excreção de albumina tende a ser mais alta que em crianças maiores e adultos: isso foi atribuído à maior permeabilidade do glomérulo neonatal. A proteína urinária total tende a cair após o nascimento e eleva-se com o avanço da idade, alcançando as taxas de excreção adultas na puberdade. No entanto, a razão da concentração urinária de

proteína/creatinina permanece constante dos 3 aos 15 anos de idade, uma vez que a excreção de creatinina urinária eleva-se com o aumento da massa corporal. Em crianças de 4 a 16 anos, a taxa de excreção de albumina, corrigida pela área de superfície corporal, aumenta com a idade e é ligeiramente mais alta no sexo feminino. As taxas de excreção durante o dia são mais altas que as da noite e as diferenças entre os sexos desaparecem em coletas noturnas. Parece não haver diferença entre os sexos na excreção de albumina urinária em adultos; no entanto, quando expressa em relação à creatinina, a variação de referência é ligeiramente mais alta em mulheres devido a sua menor quantidade de massa muscular e, conseqüentemente, menor excreção de creatinina.

Postura

Tanto em adultos como em crianças, a excreção ambulatorial de proteína urinária é mais alta do que durante a noite ou na posição deitada, sendo referidas diferenças de 2 a 10 vezes na albumina urinária. A proteinúria ortostática em indivíduos saudáveis foi motivo de controvérsia por algum tempo. A discussão foi complicada pela variedade e diferentes sensibilidades dos ensaios de proteína utilizados.

Proteinúria de < 1 g/24 h foi descrita em 0,6 a 9% de adultos jovens saudáveis, na ausência de hemácias urinárias, leucócitos ou cilindros, e pode ser dividida em “constante” e “postural” com base em sua persistência após o decúbito. Biopsias renais de pacientes com proteinúria postural revelam que 8% têm evidência inequívoca de doença bem-definida e 45% têm sutis alterações na estrutura glomerular. No entanto, estudos mais recentes, usando ultrassom Doppler não invasivo – para comparar o fluxo sanguíneo na posição recumbente e ortostática nas veias renais esquerdas de jovens com proteinúria ortostática –, revelaram que, em > 50% dos pacientes, há reduzido fluxo sanguíneo para a veia renal esquerda durante a postura em pé devido ao pinçamento da veia renal esquerda.

O tratamento médico da proteinúria isolada ou postural em pacientes saudáveis tende a ser conservador, com avaliação anual da proteinúria e renal função; a biopsia se reserva ao raro paciente com as evidências de comprometimento renal progressivo.

Exercício e dieta

A proteinúria induzida por exercício foi descoberta há mais de um século em soldados após marchas ou treinamentos. Aumentos de 5 a 100 vezes na excreção de proteínas, como albumina, transferrina e imunoglobulinas foram observados após corridas em maratonas de 41,8 km, com aumentos menores após atividades menos extenuantes. O padrão de proteinúria induzido pelo exercício geralmente é glomerular, embora também tenha sido descrita a proteinúria mista glomerular e tubular, que persiste por mais 3 h após o exercício. A razão para a proteinúria induzida pelo exercício não é clara, mas algum grau de isquemia renal decorrente da redistribuição de sangue durante o exercício foi sugerido como um possível mecanismo.

Uma grande refeição com proteína está associada à maior excreção urinária de albumina, a qual parece ser secundária ao aumento associado da TFG.

As estimativas mais baixas e mais reprodutíveis de excreção de proteína urinária são obtidas com uma amostra de urina logo pela manhã, após uma noite em posição recumbente.

Gravidez

Durante a gravidez normal, a taxa de excreção urinária de albumina geralmente permanece dentro da variação não grávida, embora haja alguma evidência de pequeno aumento na excreção de albumina durante o terceiro trimestre, que pode estar relacionada com maior permeabilidade glomerular e/ou elevação da TFG. A excreção total de proteína urinária aumenta em decorrência da diminuição da reabsorção tubular renal de proteína.

A hipertensão na gravidez está associada à significativa morbidade e mortalidade materna e fetal. A detecção confiável de proteinúria significativa é mais importante em mulheres com hipertensão de início recente durante a gravidez por distinguir entre as gestações com pré-eclâmpsia e aquelas com hipertensão gestacional; a primeira geralmente requer internação hospitalar devido à gravidade das complicações potenciais. No Reino Unido, as diretrizes NICE para os cuidados pré-natais de rotina de gestantes saudáveis recomendam a medição da pressão sanguínea e da proteína urinária em cada visita pré-natal; 660.000 mulheres por ano serão submetidas a, pelo menos, sete a 10 dessas checagens.

A hipertensão gestacional é definida como a hipertensão recente que ocorre após 20 semanas de gravidez, mas sem proteinúria significativa. Neste grupo, a medição rotineira de proteína urinária pode ser realizada usando um aparelho automatizado de fita reagente (mais confiável que a leitura manual) ou um método laboratorial. Se a leitura de uma fita reagente for 1+ ou maior, a proteinúria deverá ser quantificada por uma medição laboratorial em um ponto ou em amostra de urina de 24 h. Mulheres internadas com pré-eclâmpsia (hipertensão recente que se apresenta após 20 semanas com significativa proteinúria) não precisam fazer medições repetidas de proteína urinária, uma vez que não há forte evidência

ligando o grau de proteinúria a resultado adverso. Proteinúria significativa é definida como $> 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ou $> 30 \text{ mg}/\text{mmol}$ de creatinina em amostra aleatória. Existem estudos insuficientes de excreção urinária de albumina para que se possam definir pontos de corte equivalentes aos que definem proteinúria significativa na hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia.

PROTEINÚRIA NA DOENÇA RENAL

Em geral, credita-se a Richard Bright a observação da associação entre proteinúria e doença renal, em 1836. A proteinúria continua a ser o achado clínico mais frequente e a quantificação da proteinúria é valiosa para diagnosticar, monitorar e avaliar o prognóstico de doença renal. Em geral, a excreção total de proteína urinária é $< 150 \text{ mg}/24 \text{ h}$ em adultos e $< 140 \text{ mg}/\text{m}^2/24 \text{ h}$ em crianças, dependendo dos métodos empregados: concentrações normais geralmente são indetectáveis por métodos químicos. No entanto, imunoenaios sensíveis para proteínas específicas estenderam os limites da detecção das concentrações urinárias de proteínas dentro da variação de referência. Atualmente, medições de baixas concentrações de proteínas específicas, como albumina, predominantemente refletindo a função glomerular, enquanto a α_1 -microglobulina ou proteína ligante de retinol, refletindo a função reabsortiva tubular, são usadas como marcadores muito sensíveis e precoces da doença renal primária (p. ex., glomerulonefrite) e da doença renal secundária (p. ex., diabetes melito ou hipertensão). Assim, a proteinúria pode ser considerada um processo contínuo que se estende a partir de quantidades mensuráveis de proteína geralmente excretadas na urina até aumentos de 1.000 vezes encontrados na síndrome nefrótica.

Convencionalmente, a proteinúria é classificada em proteinúria glomerular; proteinúria tubular; proteinúria nefrogênica (p. ex., uromodulina, membrana basal e proteínas tubulares); proteinúria de origem pré-renal (p. ex., proteinúrias de fluxo excessivo, como na doença de cadeia leve, mioglobulinúria, hemoglobulinúria, lisozima na leucemia e amilase na pancreatite), e proteinúria pós-renal devido à obstrução do trato urinário ou inflamação como a que ocorre na infecção do trato urinário. Trata-se de uma maneira conveniente de diferenciar os principais locais da anormalidade renal, mas é uma supersimplificação porque, por exemplo, a doença glomerular, que leva à presença de grandes quantidades de proteínas plasmáticas nos túbulos renais, também causa alterações inflamatórias dentro dos túbulos e a cicatrização renal. Nem essa classificação se presta facilmente às causas multifatoriais de proteinúria em alguns distúrbios; por exemplo, doença glomerular associada ao HIV e tubulointerstitial, que pode ser modulada por coinfeção com outros vírus, e nefrite intersticial induzida por fármacos.

Proteinúria no estadiamento e prognóstico de doença renal crônica

Numerosos estudos epidemiológicos demonstraram a associação de proteinúria com prognóstico ruim em pessoas na população em geral e por meio de todos os estágios da doença renal crônica (DRC): é mais provável que qualquer doença renal progrida, há um risco maior de desenvolver lesão renal aguda, e a mortalidade de todas as causas e a cardiovascular está aumentada. Esses resultados são verdadeiros, seja a proteinúria avaliada por tira reagente ou medição formal em laboratório de proteína total ou albumina, em coletas cronometradas de urina ou em amostras randomizadas. A quantificação da proteinúria (na ausência de infecção sintomática do trato urinário e preferivelmente usando a primeira urina da manhã) é um componente essencial do estadiamento de DRC, sendo o sufixo “p” usado para denotar sua presença. O limite de decisão é a razão albumina/creatinina (ACR) $> 30 \text{ mg}/\text{mmol}$ ($\sim 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$) ou razão proteína/creatinina urinária (RPC) $> 50 \text{ mg}/\text{mmol}$ ($\sim 0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$), embora o risco contínuo, apesar de mais baixo, estenda-se para dentro da variação de referência. A presença de proteinúria na DRC é indicação suficiente para iniciar o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARB). Em excreções mais altas (ACR $> 70 \text{ mg}/\text{mmol}$ ou RPC $> 100 \text{ mg}/\text{mmol}$), o bloqueio do SRAA deve ser titulado com os níveis toleráveis mais altos e considerado o encaminhamento do paciente para os cuidados de um especialista.

Proteinúria glomerular e síndrome nefrótica

No adulto normal, os túbulos renais reabsorvem cerca de 2 a 3 g de albumina filtrada a cada 24 h. Assim, até a falha total desse processo não pode explicar a albuminúria $> 3,0 \text{ g}/24 \text{ h}$; essas perdas geralmente são secundárias à maior permeabilidade glomerular associada ao dano glomerular.

A síndrome nefrótica pode ser definida como proteinúria alta o suficiente para causar hipoalbuminemia e edema. O grau de proteinúria varia, mas geralmente é $> 3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ e é acompanhado por uma albumina plasmática $< 25 \text{ g}/\text{L}$. No entanto, deve-se lembrar que a quantidade de proteína na urina pode diminuir à medida que a concentração plasmática de proteína ou a TFG cai. As causas da síndrome nefrótica são listadas na [Tabela 8.3](#). Além da síndrome nefrótica, a proteinúria glomerular é uma característica de várias outras síndromes de lesão ao néfron, e a gravidade da proteinúria em conjunto com outros achados clínicos pode possibilitar uma útil classificação diagnóstica ([Tabela 8.4](#)).

TABELA 8.3 Causas de síndrome nefrótica

	Crianças (%)	Adultos (%)
Doença renal primária		
Doença de lesão mínima (responsiva a esteroide)	80	25
Glomerulosclerose segmentar focal	7	9
Nefropatia membranosa	1	22
Glomerulonefrite membranoproliferativa	10	26
Doença glomerular em condições sistêmicas		
Amiloidose	–	7
Nefropatia diabética	–	3
Lúpus eritematoso sistêmico	–	8
Púrpura de Henoch-Schönlein	2	<1

TABELA 8.4 Resumo de correlatos clínicos de proteinúria

Grau de proteinúria	Correlatos clínicos
Proteinúria massiva	Síndrome nefrótica Proteinúria > 3,5 g/24 h, geralmente sem hematuria, concentração plasmática de albumina muito baixa, lipídeos plasmáticos muito altos, edema macroscópico, pressão sanguínea normal ou baixa, TFG normal ou aumentada, volume urinário normal ou aumentado
Proteinúria moderada	Síndrome nefrítica (nefrite aguda), lesão renal aguda Proteinúria 1 a 3,5 g/24 h. Hematuria moderada para acentuada albumina plasmática normal ou baixa, lipídeos plasmáticos normais ou ligeiramente aumentados, edema ausente ou leve sobrecarga de volume algumas vezes com elevada pressão venosa jugular, pressão sanguínea elevada, TFG reduzida, volume urinário reduzido Doença renal crônica Similar à síndrome nefrítica/lesão renal aguda (veja anteriormente), mas durante meses ou anos. Moderada proteinúria pode refletir massa renal reduzida de néfrons funcionais em vez da extensão da doença renal
Assintomática, variável/transitória	Proteinúria < 1 g/24 h, não há outras anormalidades proteinúria, provavelmente benigna (ortostática) Proteinúria > 2 g/24 h, possivelmente início de glomerulonefrite
Proteinúria de baixo nível persistente/microalbuminúria	Associada à nefropatia diabética inicial, doença tubulointersticial, doença cardiovascular inicial, hipertensão, condições inflamatórias, isquemia e arteriopatia

Mecanismos subjacentes à proteinúria glomerular

A lesão glomerular pode ocorrer como resultado de doença renal primária ou secundária e não há uma única via patogénica que englobe todos os possíveis mecanismos. O termo glomerulonefrite geralmente é reservado para doenças imunologicamente mediadas e exclui outras condições associadas ao dano glomerular, como diabetes melito ou amiloidose.

A glomerulonefrite pode ser subdividida imunologicamente em condições mediadas por anticorpos contra antígenos que são extrínsecos ou intrínsecos ao rim. Os antígenos extrínsecos incluem microrganismos causadores de infecções, como a endocardite bacteriana ou infecções estreptocócicas, e DNA, como no lúpus eritematoso sistêmico (LES). Anticorpos também podem-se desenvolver contra um componente estrutural intrínseco, como a membrana basal glomerular, levando à formação de imunocomplexos. Independentemente de qual seja o mecanismo original, complexos antígeno-anticorpo são capturados no glomérulo, ativando tanto as vias clássicas quanto as alternativas do complemento e levando à liberação de componentes anafilatóxicos, como C3a e C5a. Anafilatoxinas, junto com as cininas localmente liberadas, prostaglandinas e leucotrienos, atraem neutrófilos polimorfonucleares para a membrana basal, onde liberam enzimas lisossomais, levando à ruptura da membrana e proteinúria glomerular.

O exame de biopsias renais, por microscopia óptica e eletrônica, revela uma graduação das alterações morfológicas com lesão glomerular crescente. A perda de carga aniônica associada à fusão dos processos podais epiteliais pode produzir proteinúria massiva, mas seletiva, enquanto as alterações na membrana basal estão associadas a proteinúria crescente não seletiva (ver adiante).

Doença com mínima alteração. A microscopia óptica das biopsias renais mostra pouca ou nenhuma anormalidade nessa condição, e nenhuma imunoglobulina ou componente do complemento são vistos na imunofluorescência. A microscopia eletrônica mostra fusão dos processos podais da célula epitelial, e o mecanismo de proteinúria provavelmente envolve perda da carga negativa fixa da membrana basal glomerular. Embora a patogênese da doença de carga mínima não tenha sido completamente esclarecida, observações clínicas e experimentais sugerem que a disfunção de células T desempenha um papel.

No mundo desenvolvido, a doença com lesão mínima, frequentemente de etiologia desconhecida, corresponde a 90% da síndrome nefrótica em 2 a 6 anos de idade e cerca de 20% em adultos. Em crianças, há proteinúria seletiva massiva, em que se encontra predominantemente albumina com pouca ou nenhuma imunoglobulina. Essa forma de síndrome nefrótica geralmente responde a um curto período de prednisolona (síndrome nefrótica responsiva a esteroide) e uma biopsia renal é

desnecessária para confirmar o diagnóstico. A ausência de evidência sorológica de ativação do complemento confere confirmação adicional. Em adultos, o diagnóstico é mais difícil, e a biopsia renal geralmente é necessária antes de ser iniciado o tratamento. A doença de lesão mínima tem um bom prognóstico a longo prazo, ocorrendo remissão sustentada e função renal preservada, visto que quase todos os pacientes são responsivos ao tratamento.

Nefropatia membranosa. Esta é a causa mais frequente da síndrome nefrótica em adultos. A variante comum é a nefropatia membranosa idiopática, em que 80% dos pacientes têm anticorpos plasmáticos para o receptor da fosfolipase A2. Esses anticorpos raramente são encontrados nas formas secundárias associadas ao LES, vírus da hepatite B e câncer. A microscopia óptica mostra espessamento da membrana basal glomerular que é mais acentuado nos estágios tardios da doença. A microscopia de imunofluorescência sempre mostra depósitos de IgG, mas quando outras classes de imunoglobulina (p. ex., IgA, IgM) estão presentes, é mais provável que a condição seja nefrite lúpica. O espessamento progressivo da membrana basal, demonstrado por microscopia eletrônica, é o achado morfológico mais frequente na síndrome nefrótica em adultos.

Mais de 80% dos pacientes apresentam-se com massiva proteinúria, que é apenas moderada ou pobremente seletiva, enquanto os 20% remanescentes têm proteinúria assintomática ou hematúria microscópica. O curso da doença é variável, com cerca de um terço dos pacientes apresentando remissão espontânea e outro terço progredindo para a insuficiência renal estabelecida. Os fatores de riscos para um mau prognóstico incluem proteinúria severa, hipertensão, idade avançada, gênero masculino e reduzida TFG. Atualmente, o tratamento tem por objetivo reduzir a pressão sanguínea para $< 130/80$ mmHg com a administração de ECA ou ARB, o que geralmente reduz a proteinúria por mais de 6 meses. Se a proteinúria persistir, o tratamento imunossupressivo costuma ser iniciado; os esteroides sozinhos geralmente são ineficazes, mas existe o debate sobre quais os agentes adicionais mais eficazes: estes incluem ciclosporina, clorambucil e ciclofosfamida.

Glomerulonefrite membranoproliferativa. Esta é caracterizada pela proliferação e expansão mesangiais e não é uma doença específica, mas um padrão de lesão. Como todas as glomerulonefrites, muitas doenças diferentes podem produzir esse padrão de dano glomerular imunologicamente mediado, incluindo endocardite bacteriana, infecções estreptocócicas do grupo A, vírus da hepatite C, doença de deposição de imunoglobulinas monoclonais e LES. O padrão histológico tende a ser similar e a microscopia de imunofluorescência frequentemente mostra depósitos de IgA, IgG e C3; concentrações circulantes de complemento geralmente estão reduzidas com altas concentrações de imunocomplexos presentes em algumas condições.

Pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa têm proteinúria e hematúria microscópica; aproximadamente 50% daqueles com síndrome nefrótica apresentam-se com proteinúria não seletiva. A conduta envolve a identificação e o tratamento da causa de base, assim como o uso de agentes imunossupressivos.

Glomerulosclerose segmentar focal. O material hialino é depositado nos espaços subendoteliais das alças capilares afetadas de alguns (mas não todos) glomérulos, razão pela qual são usados os termos focal e segmentar. Os pacientes apresentam-se com proteinúria leve, hematúria recorrente ou síndrome nefrótica. A etiologia não é conhecida, embora haja alguma evidência da presença de um fator de permeabilidade solúvel, e alguns pacientes têm LES. Atualmente, adultos são tratados com corticosteroides por pelo menos 4 a 6 meses. A eficácia de tratamento é julgada pelo monitoramento da proteinúria; 20 a 30% responderão com diminuição ou cessação da proteinúria. O prognóstico desses pacientes é bom, embora possam sofrer recidiva. Os pacientes cuja proteinúria não responde a esteroides geralmente desenvolvem DRC. Atualmente, o tratamento ideal desse grupo é controverso, mas os regimes incluem uso de corticosteroides em baixa dose, com a adição de ciclosporina por 12 meses ou mais.

Nefropatia por IgA e púrpura Henoch-Schonlein. A nefropatia por IgA é a doença glomerular primária mais comum no mundo desenvolvido; a púrpura de Henoch-Schonlein parece ser uma forma sistêmica da doença que ocorre primariamente em crianças. Uma deficiência em enzimas de glicosilação leva à produção de IgA1 deficiente em galactose. Isso deixa novos resíduos de glicanos expostos, para os quais se desenvolvem autoanticorpos, levando à deposição de imunocomplexos. A síndrome nefrótica é incomum na nefropatia por IgA, e a proteinúria raramente excede 5 g/24 h. O tratamento envolve imunossupressão e terapia anti-hipertensiva com ECA ou ARB para reduzir a proteinúria. Na púrpura de Henoch-Schonlein, 50% das crianças têm envolvimento renal, das quais 20% têm a variação nefrótica de proteinúria e prognóstico associado mais pobre.

Seletividade da proteína urinária e classificação de glomerulonefrite

O conceito de “seletividade” teve como base a suposição de que pode haver filtração diferencial de proteínas de alto peso molecular entre pacientes com doença glomerular. A seletividade da proteína baseia-se na comparação da depuração relativa de IgG (150.000 Da) e transferrina (69.000 Da) calculado do seguinte modo:

$$\frac{\text{depuração de IgG}}{\text{depuração de transferrina}} = \frac{[\text{IgG}]_u \times [\text{Trans}]_p}{[\text{IgG}]_p \times [\text{Trans}]_u}$$

Em que:

$[\text{IgG}]_u$ = concentração IgG urinária

$[\text{Trans}]_p$ = concentração plasmática de transferrina

$[\text{IgG}]_p$ = concentração plasmática de IgG

$[\text{Trans}]_u$ = concentração urinária de transferrina.

Quando o índice da seletividade é $> 0,5$, diz-se que a proteinúria é “não seletiva”, 0,3 a 0,5 “moderadamente seletiva” e $< 0,2$ “altamente seletiva”.

Os pacientes que apresentam a doença com mínima alteração geralmente mostram proteinúria altamente seletiva, mas não os pacientes com nefropatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa. Os pacientes com proteinúria altamente seletiva tendem a responder bem à terapia com esteroide em contraste com aqueles com proteinúria não seletiva, embora isso seja variável demais para ser útil na determinação do tratamento.

Na correlação da gravidade da doença glomerular com o tipo e a magnitude da proteinúria, levanta-se a hipótese de que todos os néfrons se comportem de maneira similar. No entanto, a evidência histológica sugere que a doença glomerular pode ser focal com alguns glomérulos aparentemente sendo poupados. No entanto, se apenas um néfron em cada 10.000 permitisse a passagem irrestrita de proteínas plasmáticas de alto peso molecular, isso resultaria em aumento da excreção de proteínas de alto peso molecular de 18 para 800 mg/24 h, resultando em proteinúria não seletiva, aparentemente indicativa de doença mais séria.

Além da filtração glomerular, depurações renais de proteínas plasmáticas também refletem reabsorção tubular. Se o conteúdo de proteína urinária representar a permeabilidade glomerular geral, então é necessário assumir que a reabsorção tubular seja inteiramente não seletiva. No entanto, pequenas alterações na proporção relativa de proteína filtrada reabsorvida pelos túbulos renais podem ter um grande efeito sobre suas concentrações urinárias. Apesar dessas limitações, alguns estudos recentes demonstraram que, na nefropatia membranosa e glomeruloesclerose segmentar focal, o índice de seletividade ou a excreção de IgG prediz a remissão melhor que a proteína urinária total. Similarmente, a progressão para DRC é predita melhor tanto pelo índice de seletividade ou excreção de IgG, e o componente tubular de proteinúria (p. ex., α_1 -microglobulina ou proteína ligante de retinol) do que excreção de proteína total na urina em 24 h. No entanto, os estudos sobre seletividade da proteína e o monitoramento de proteinúria tubular não têm uso amplo no diagnóstico e tratamento de rotina dos pacientes com distúrbios glomerulares.

Consequências fisiopatológicas de proteinúria glomerular

Hipoalbuminemia. A hipoalbuminemia severa encontrada na síndrome nefrótica não é simplesmente secundária à perda urinária que excede a síntese hepática, porque, em adultos, a capacidade sintética hepática máxima de albumina está em torno de 14 g/24 h, que, em teoria, deve repor as perdas urinárias em todos, menos nos pacientes proteinúricos afetados de forma mais grave. No estado nefrótico ocorre diminuição da quantidade de albumina circulante e a síntese hepática geralmente está normal ou aumentada. A perda da carga aniônica fixa na membrana glomerular, que parece ser fundamental para a proteinúria glomerular da síndrome nefrótica, também pode-se estender para o endotélio de todos os capilares, levando ao aumento generalizado da permeabilidade capilar à albumina.

Edema e retenção de sal e água. Até recentemente, a explicação do edema intersticial macroscópico associado à síndrome nefrótica foi atribuída unicamente à hipoalbuminaemia. A conseqüente redução da pressão osmótica coloidal plasmática supostamente leva ao aumento da perda de fluido dos capilares em suas extremidades arteriolares e a redução da reabsorção de fluido tecidual distalmente, conforme predito pela operação das forças de Starling. Acreditava-se que a resultante hipovolemia estimulava o sistema renina-aldosterona e a liberação da vasopressina, levando à retenção de sódio e água. No entanto, estudo recente sugere que a explicação é mais complexa.

Em geral, cerca de 60% de albumina corporal total está no espaço intersticial e 40% no espaço vascular. A cada hora, em torno de 8 g de albumina circulam entre esses dois compartimentos de fluido. A perda gradual de albumina plasmática da circulação na síndrome nefrótica leva à queda da pressão oncótica plasmática (a pressão osmótica devido a proteínas) que, por sua vez, é acompanhada de redução da albumina no tecido e queda paralela da pressão oncótica intersticial. O equilíbrio da pressão oncótica em queda em cada lado da membrana capilar protege contra uma queda dramática do volume sanguíneo como resultado do movimento de fluido do espaço vascular hipo-oncótico para dentro do interstício. No entanto, a capacidade desse mecanismo protetor é limitada, podendo-se esperar diminuição do volume sanguíneo se a pressão oncótica plasmática

(em geral, 22 a 28 mmHg) ficar abaixo de cerca de 10 mmHg, ou se a perda de proteína for muito repentina. Isso provavelmente ocorre pelo fato de a pressão oncótica intersticial também ser mantida pela matriz de glicosaminoglicanos.

Assim, os pacientes com síndrome nefrótica geralmente não são hipovolêmicos, e a perfusão renal quase sempre é normal. Apesar disso, há intensa retenção renal de sódio e água, que não é mediada pelo sistema renina-aldosterona, e que exacerba o edema intersticial. O mecanismo não é bem compreendido, mas pode envolver maior reabsorção de sódio pelos canais epiteliais de sódio nos ductos coletores e menor sensibilidade aos peptídeos natriuréticos. Na maioria dos pacientes, o edema é abordado por tratamento com diuréticos de alça orais, com mais frequência furosemida. Se isso falhar, o tratamento incluirá restrição de sal, furosemida intravenosa, diuréticos tiazídicos ou poupadores de potássio adicionais e, ocasionalmente, em casos graves, albumina intravenosa.

Anormalidades de outras proteínas plasmáticas. Pacientes com síndrome nefrótica têm alterações nas concentrações dos fatores de coagulação circulantes, que podem ser responsáveis pelo risco aumentado de formação de trombo, incluindo trombose de veia renal, trombose da veia cava inferior e embolia pulmonar. A perda urinária do anticoagulante natural, antitrombina III, provavelmente está envolvida, somada a concentrações plasmáticas aumentadas de fibrinogênio e fatores V, VII, VIII e X, cujas razões não são claras.

A perda urinária de vitamina D e globulina ligante de vitamina D pode levar à deficiência de vitamina D com baixo cálcio ionizado plasmático, secundária ao hiperparatireoidismo e à osteodistrofia renal. Algumas diretrizes nacionais recomendam a suplementação de vitamina D, especialmente em crianças com síndrome nefrótica. A anemia microcítica hipocrômica, resistente aos suplementos de ferro, pode ocorrer como resultado de perda urinária de transferrina. Pacientes com síndrome nefrótica também podem perder imunoglobulinas e componentes de complemento, com aumento concomitante do risco de infecções como pneumonia pneumocócica e peritonite.

Hiperlipidemia. Muitos pacientes com síndrome nefrótica têm aumentos massivos nas concentrações plasmáticas de colesterol e triglicerídeos, que se correlacionam inversamente com a concentração plasmática de albumina. As concentrações de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) plasmáticas estão aumentadas, em parte, devido à depuração reduzida e, em parte, à síntese hepática aumentada; enquanto a lipoproteína de alta densidade (HDL) está reduzida por causa da maior perda urinária. A lipoproteína de densidade muito baixa e a LDL são lipoproteínas que contêm apoB, que é potencialmente aterogênica e já foi associada a processos patogenéticos que resultam em doença renal intersticial glomerular progressiva e aumento do risco cardiovascular. As atividades da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) e das lipoproteínas lipases estão reduzidas em pacientes com síndrome nefrótica, embora perdas urinárias aumentadas dessas enzimas não tenham sido demonstradas, e o mecanismo subjacente para sua atividade reduzida não é claro. A reduzida atividade de LCAT também pode reduzir a produção de HDL e, conseqüentemente, prejudicar a capacidade do paciente de mobilizar lipídeos do endotélio e tecidos periféricos.

A síntese hepática de VLDL e LDL parece ser estimulada pela redução da pressão oncótica plasmática, uma vez que o tratamento com infusões de albumina ou dextrano reduz a síntese dessas lipoproteínas hepáticas. Essas anormalidades estão resumidas na [Tabela 8.5](#). A hiperlipidemia nefrótica é acompanhada pelo aumento do risco de complicações cardiovasculares e geralmente é tratada de maneira agressiva com estatinas. O impacto dessa intervenção na morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes com síndrome nefrótica ainda precisa ser demonstrado.

TABELA 8.5 Resumo de anormalidades de lipoproteína e apolipoproteína na síndrome nefrótica

Fração de lipoproteína	Concentração plasmática	Conteúdo de colesterol	Conteúdo de triglicerídeos
VLDL	↑ ^a	↑	↑
LDL	↑ ^a	↑	Normal
HDL	Normal/↓ ^b	↓	Normal
Apolipoproteína			
AI	Normal/↓ ^b	Conteúdo de colesterol e conteúdo de triglicerídeos não se aplicam à apolipoproteína	
AII	Normal/↓ ^b		
Total A	Normal/↓ ^b		
B-48 e B-100	↑		

^aAumentado em estados nefróticos mais graves: inversamente relacionada com a concentração de albumina plasmática.

^bDepende da gravidade da síndrome nefrótica: concentrações mais baixas ocorrem em casos graves.

Proteinúria tubular

Ao contrário da proteinúria glomerular, na qual a excreção de proteína pode chegar a 20 g/24 h e consiste principalmente em albumina, a proteinúria tubular geralmente é < 1 a 2 g/24 h. Na proteinúria tubular, embora a albumina continue a ser um

componente significativo, há aumento relativamente muito maior das proteínas de < 60.000 Da ([Tabela 8.6](#)).

TABELA 8.6 Excreções urinárias típicas de proteína nas doenças glomerular e tubular (veja detalhes no texto)

Proteína	Normal	Doença glomerular	Doença tubular
Proteína total (mg/mmol)	< 15	> 250	< 200
Albumina (mg/mmol)	< 3	> 50	< 50
α_1 -Microglobulina (mg/mmol)	< 1	Normal/ligeiramente↑	↑↑
β_2 -Microglobulina (μ g/mmol)	< 30	Normal/ligeiramente↑	↑↑

As proteínas de baixo peso molecular são filtradas rapidamente pelo glomérulo, e proteínas < 15.000 Da entram no espaço de Bowman quase tão facilmente quanto a água e os minerais dissolvidos. Em circunstâncias normais, a maioria das proteínas filtradas e outros solutos são reabsorvidos pelo túbulo proximal; no entanto, na doença tubular renal, a reabsorção de proteína junto com água, íons, glicose e aminoácidos está prejudicada. As proporções alteradas de proteínas de alto e baixo peso molecular na doença glomerular e tubular, mostradas na [Tabela 8.6](#), podem ser explicadas considerando-se o manejo renal de albumina (69.000 Da) e β_2 -microglobulina (11.815 Da).

Apesar das grandes diferenças na concentração plasmática de albumina (40.000 mg/L) e β_2 -microglobulina (2 mg/L), em torno de 15 e 2 mg/L, respectivamente, aparecem no filtrado glomerular devido a diferenças na peneira glomerular. Assumindo-se uma produção diária de um filtrado de 160 L, 2.400 mg de albumina e 320 mg de β -microglobulina são filtradas diariamente e seriam excretadas na ausência de reabsorção tubular. A excreção máxima normal diária de albumina é de cerca de 20 mg e de β_2 -microglobulina em torno de 0,3 mg. Assim, na doença tubular, o aumento da excreção de proteínas de baixo peso molecular é bem maior que as de proteínas maiores como a albumina.

Distúrbios renais associados à proteinúria tubular

Na proteinúria tubular primária e na nefrite intersticial, o interstício renal e os túbulos são principalmente afetados, em vez dos glomérulos ou dos vasos sanguíneos renais. No entanto, recentes estudos demonstraram que a proteinúria glomerular primária leva à apresentação de grandes quantidades de proteínas plasmáticas aos túbulos renais proximais, cuja absorção causa inflamação e dano tubular secundário. Assim, além dos efeitos tóxicos tubulares diretos de condições mediadas por mecanismos autoimunes ou infecciosos, medicamentos, toxinas, distúrbios metabólicos ou metais pesados, qualquer patologia que leve à proteinúria glomerular também será associada a algum grau de disfunção tubular ([Quadro 8.1](#)).

QUADRO 8.1

Causas de nefrite tubulointersticial

- Fármacos
 - Analgésicos
 - Anti-inflamatórios não esteroides
 - Agentes citotóxicos (p. ex., cisplatina)
 - Ciclosporina
- Metais pesados
- Chumbo
- Cádmio
- Mercúrio
- Bismuto
- Cobre (doença de Wilson)
- Obstrução do trato urinário^a
- Doença metabólica
 - Deficiência de vitamina D
 - Hiperuricemia
 - Hipercalcemia
 - Tirosinemia
 - Intolerância hereditária à frutose
 - Galactosemia
 - Cistinose
 - Anemia falciforme^a
 - Acidose tubular renal
 - Síndrome de Lowe (síndrome oculocerebrorenal)
- Infecção
 - Infecção do trato urinário com anormalidade anatômica
 - Infecções sistêmicas (infecções estreptocócicas, leptospirose, toxoplasmose, mononucleose infecciosa, brucelose, sífilis)
- Doença neoplásica
 - Mieloma múltiplo^a
 - Doença de cadeia leve

- Leucemias e linfomas
- Doenças imunológicas
- Lúpus eritematoso sistêmico^{af}
- Síndrome de Sjögren^{af}
- Rejeição de transplante^{af}
- Amiloidose^a

^{af}Pode haver glomerulonefrite coexistindo com proteinúria >1–2 g/24 h.

A medição da proteína urinária total ou da albumina é de limitado valor na diferenciação entre proteinúria glomerular e tubular, exceto que a última tende a estar associada à proteinúria < 1 a 2 g/24 h. A estimativa de proteínas que mais especificamente refletem a reabsorção tubular é de mais utilidade na identificação primariamente de distúrbios tubulares. Além da proteinúria tubular, a doença tubulointersticial aguda e crônica pode provocar outra disfunção tubular com perda de água, sódio, potássio, cálcio, glicose, fosfato, urato e aminoácidos. A perda de bicarbonato pode levar à acidose tubular renal (tipo 2). A proteinúria tubular, junto com a reabsorção defeituosa descrita anteriormente, pode fazer parte da síndrome de Fanconi, que pode ser herdada ou adquirida ([Cap. 9](#)).

Dano tubular induzido por fármacos e metais pesados. Em geral, os túbulos renais são particularmente suscetíveis ao dano induzido por fármacos, visto que o mecanismo de concentração renal leva a altas concentrações de fármacos dentro dos túbulos. Antibióticos aminoglicosídicos ligam-se a fosfolipídios e podem romper as membranas celulares. Os analgésicos, como fenacetina ou seu metabólito acetaminofeno (paracetamol), danificam as células tubulares porque são concentrados dentro da medula renal, ligam-se a proteínas celulares e depletam as reservas de glutatona. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) inibem a síntese das prostaglandinas vasodilatadoras renais, que podem levar à vasoconstrição e isquemia sem oposição.

Arsênico, cromo, cádmio, cobre, bismuto, mercúrio e chumbo são todos descritos como causadores de lesão renal. Metais pesados reagem com grupos sulfidril ligados à membrana, alterando a permeabilidade da membrana e causando dano celular. A inalação do vapor de mercúrio parece causar proteinúria glomerular; enquanto a ingestão de sais de mercúrio pode produzir proteinúrias glomerular e tubular combinadas. A intoxicação aguda por chumbo em crianças pode causar proteinúria tubular, embora os pacientes com envenenamento por chumbo clinicamente aparente algumas vezes apresentem excreção normal de proteína. O cádmio é captado pelos túbulos renais como complexo de metalotioneínas, que é mais tóxico que o cádmio isoladamente. O aumento da excreção de β_2 -microglobulina foi primeiramente descrito em trabalhadores de cádmio, e os marcadores de proteinúria tubular são usados atualmente para monitorar os indivíduos submetidos à exposição ocupacional.

Métodos de avaliar o dano tubular

A função tubular renal pode ser avaliada de muitas maneiras; por exemplo, por testes de reabsorção de glicose, fosfato, bicarbonato e aminoácidos. A discussão aqui será limitada ao uso de proteínas urinárias como marcadores de dano tubular por meio de medição das proteínas de alto peso molecular, como enzimas ou antígenos da borda em escova liberados pelos túbulos danificados, ou proteínas de baixo peso molecular filtradas no glomérulo e normalmente reabsorvidas pelo túbulo renal proximal.

Marcadores proteicos de alto peso molecular de dano tubular renal. Várias enzimas não filtradas normalmente pelos glomérulos são liberadas pelas células tubulares danificadas e podem ser detectadas na urina. Elas incluem a lactato desidrogenase, a γ -glutamilttransferase e a fosfatase alcalina. Seu uso como marcadores de dano tubular é limitado devido à instabilidade e presença de inibidores enzimáticos na urina.

A enzima de uso mais amplo para o monitoramento de dano tubular é a N-acetil β -D-glicosaminidase (NAG), uma enzima lisossomal de 150.000 Da, encontrada em altas concentrações nas células do túbulo proximal. Duas isoenzimas de NAG são encontradas na urina, uma ácida e uma básica: a forma ácida é encontrada na urina normal e ambas são excretadas em pacientes com doença renal. Sua falta de especificidade limita sua utilidade, mas a NAG pode ser valiosa no monitoramento de tubulopatias herdadas e na avaliação do dano tubular durante a quimioterapia para o câncer ou no tratamento com antirretrovirais. As condições associadas à maior excreção de NAG são apresentadas no [Quadro 8.2](#).

QUADRO 8.2

Condições associadas ao aumento da excreção urinária de N-acetil β -D-glicosaminidase

- Síndrome nefrótica
- Glomerulonefrite
- Nefrite tubulointersticial
- Envenenamento por metal pesado
- Rejeição de transplante renal
- Diabetes melito (com e sem nefropatia)

- Doença renal hipertensiva
- Cirurgia
- Isquemia
- Hipertireoidismo
- Quimioterapia para câncer

Marcadores proteicos de baixo peso molecular da doença tubular renal. Idealmente, uma proteína de baixo peso molecular urinária, que pode ser usada para monitorar o dano tubular, deve ter as seguintes características:

- Ter uma concentração plasmática constante
- Ser livremente filtrada pelo glomérulo
- Sua reabsorção tubular deve estar próxima da saturação, de modo que pequenas reduções na função tubular resultem em significativa excreção urinária
- Sua reabsorção tubular não deve ser afetada por proteinúria glomerular coexistente
- Ser estável na urina
- Ser facilmente mensurável.

Uma vez que a concentração plasmática das proteínas de baixo peso molecular filtradas pelos glomérulos sobe quando a TFG cai, apresenta-se aos túbulos desses néfrons ainda funcionais uma carga de proteína de baixo peso molecular que causa fluxo excessivo na urina e confunde a interpretação dos resultados. As características de algumas proteínas usadas como marcadores tubulares são apresentadas na [Tabela 8.7](#).

TABELA 8.7 Proteínas usadas como marcadores de dano tubular

Proteína	Peso molecular (Da)	Excreção urinária média normal (µg/mmol de creatinina)	Ponto isoelétrico
Proteína ligada ao retinol	21.000	8	4,7
α ₁ -Microglobulina	31.0000	400	3,6
β ₂ -microglobulina ^a	11.815	10	5,8

^aNota: instável em pH urinário < 5,5. Requer alcalinização da urina *in vivo* para evitar resultados errôneos.

A lisozima (muramidase) foi o primeiro marcador de baixo peso molecular da função tubular. A excreção urinária de lisozima está aumentada em pacientes com síndrome de Fanconi; no entanto, muitas vezes, está dentro dos limites normais em pacientes com síndrome nefrótica. A concentração plasmática de lisozima é maior em condições inflamatórias e em algumas leucemias, o que limita seu valor como marcador tubular.

A excreção aumentada de β₂-microglobulina foi identificada pela primeira vez em pacientes com envenenamento por cádmio e com doença de Wilson. Essa proteína está associada à cadeia pesada do antígeno leucocitário humano, presente na superfície das células, e é secretada durante o *turnover* celular normal. Concentrações plasmáticas aumentadas são encontradas em pacientes com doença hepática e algumas malignidades, tais como mieloma e linfomas de células B. No entanto, a β₂-microglobulina é instável na urina ácida (pH < 5,5) devido à degradação pela elastase neutrofílica. Isso necessita de um estrito controle do pH urinário após a coleta, embora pouco se possa fazer para evitar a degradação *in vivo* na bexiga antes da eliminação urinária, além da administração oral de bicarbonato para alcalinizar a urina.

A proteína ligada ao retinol (21.000 Da) forma um complexo de 85.000 Da com a vitamina A e a pré-albumina no plasma e, conseqüentemente, apenas uma pequena proporção é livre para ser filtrada pelos glomérulos. A concentração plasmática cai na doença inflamatória e na deficiência de vitamina A. As concentrações plasmáticas de α₁-microglobulina (31.000 Da) estão aumentadas nas doenças neoplásicas, mas reduzidas na doença hepática em paralelo com a albumina plasmática. Ao contrário da β₂-microglobulina, a proteína ligada ao retinol e α₁-microglobulina são relativamente estáveis na urina e são os marcadores de proteinúria tubular medidos com mais frequência.

Proteinúria de origem pré-renal

A proteinúria de origem pré-renal é definida como a ocorrência na urina de quantidades anormais de proteína filtrada pelos glomérulos na ausência de qualquer anormalidade glomerular ou tubular. O termo costuma ser aplicado à proteinúria de “fluxo excessivo”, como a proteinúria de Bence Jones, hemoglobinúria e mioglobulinúria, nas quais as concentrações plasmáticas dessas proteínas estão aumentadas. Essa definição tem limitações porque a própria presença de concentrações anormalmente altas de proteína no glomérulo e no lúmen tubular pode causar anormalidades glomerulares e tubulares. Além disso, está se tornando aparente que condições não renais estão associadas à proteinúria que desaparece quando a condição se resolve.

Mioglobinúria e hemoglobínúria

A mioglobina é encontrada predominantemente nas células esqueléticas e cardíacas. Qualquer doença que cause a rápida destruição do músculo estriado (rabdomiólise) resulta na liberação de mioglobina e outras proteínas musculares na circulação. Tendo um peso molecular de 17.000 Da, a mioglobina é filtrada rapidamente pelo glomérulo; ela tem um limiar renal de aproximadamente 15 mg/L.

O **Quadro 8.3** ilustra a diversidade das causas de rabdomiólise, embora um fator comum aparentemente consista nos efeitos danificadores sobre as células musculares devido à exigência pelas demandas energéticas. A rabdomiólise está associada à lesão renal aguda, mas está clara uma relação causal. Embora cilindros de mioglobina sejam encontrados na rabdomiólise, a infusão de mioglobina pura geralmente não causa dano renal, sugerindo que há outros fatores que levem à lesão renal. Derivados de purina liberados das células musculares danificadas são rapidamente convertidos em ácido úrico, levando a concentrações plasmáticas muito altas de urato e deposição intrarrenal. A acidose como resultado da causa iniciadora da rabdomiólise – por exemplo, choque hipovolêmico, ou liberação de ácidos orgânicos das células musculares, – pode potencializar a degradação de mioglobina para globina e ferro heme dentro dos túbulos. O ferro heme é tóxico para as células epiteliais tubulares. A descamação soma-se à obstrução tubular.

QUADRO 8.3

Causas de rabdomiólise e mioglobinúria

- Exercício intenso
- Lesão
 - Trauma
 - Choque elétrico
 - Lesão por esmagamento
 - Cirurgia
- Isquemia
- Metabólica
 - Hipocalemia grave
 - Hipofosfatemia grave
 - Deficiência de glicogênio fosforilase (doença de McArdle)
 - Deficiência de fosfofrutoquinase
 - Deficiência de carnitina palmitoil aciltransferase
 - Hiperpirexia maligna
- Infecções
 - Viral (*influenza*, coxsackievírus)
 - Bacteriana (tifoide, *Shigella* spp., estreptococo hemolítico)
- Toxinas
 - Monóxido de carbono (levando à hipóxia)
 - Veneno de cobra
 - Fármacos (esteroides, estatinas, barbitúricos, álcool)
- Dermatomiosite e polimiosite

A hemólise intravascular libera hemoglobina livre, que se liga a proteínas circulantes, como a haptoglobina. Como a própria hemoglobina contém 68.000 Da e sua forma complexada de proteína plasmática é até mais alta, a hemoglobínúria não ocorrerá até a hemólise ser grave e a concentração plasmática de hemoglobina exceder 1 g/L. A hemoglobina pura não é nefrotóxica, e a acidose e a desidratação são fatores importantes na determinação da nefrotoxicidade de graves episódios hemolíticos intravasculares. Cilindros de hemoglobina são encontrados, e o ferro heme liberado da hemoglobina degradada também pode causar dano celular epitelial tubular.

Tanto a mioglobina como a hemoglobina têm atividade de peroxidase, que oferece resultados positivos para sangue em tiras reagentes. A medição de mioglobina e hemoglobina urinária raramente é necessária, visto que outras características bioquímicas apresentam melhores indícios para o diagnóstico (**Tabela 8.8**).

TABELA 8.8 Características bioquímicas associadas à mioglobinúria e à hemoglobínúria

Plasma	Mioglobinúria	Hemoglobínúria
Creatina quinase	↑↑↑	Normal
Hemólise visível	Nenhuma	Presente
Cálcio	↓	Normal
Haptoglobina	Normal	-
Urato	↑↑↑	Normal
Creatinina	↑ ^a	Normal

^aConcentração plasmática de creatinina desproporcionalmente aumentada comparada com TFG.

Paraproteínemias e proteinúria de Bence Jones

A proteinúria de Bence Jones, a presença de cadeias leves de imunoglobulina na urina, é um achado frequente em pacientes com mieloma múltiplo e pode ocorrer com outras malignidades de célula B (Tabela 8.9). Esse tópico é considerado em detalhes no Capítulo 30.

TABELA 8.9 Frequências relativas de proteinúria de cadeia leve nas paraproteínemias monoclonais

Tipo	Frequência relativa (%)	Proteinúria de cadeia leve (%)	Comprometimento renal
Mieloma múltiplo			
IgG	55	60 a 65	50
IgA	20 a 25	70	60
IgD	1 a 4	90 a 100	90
IgE	< 1	100	Raro
Macroglobulinemia de Waldenstrom			
IgM	14	90	Raro
Doença de cadeia leve	10 a 20	100	90
Doença de cadeia grave	< 1	–	Raro
Paraproteinemia monoclonal benigna	–	< 5	0

Adaptada de Sweny P Farrington K, Moorhead J F 1989. The kidney and its disorders. Oxford: Blackwell Scientific, com permissão.

Há uma associação entre a presença da proteína de Bence Jones e o desenvolvimento de disfunção renal em pacientes com mieloma múltiplo. Cadeias leves livres (peso molecular de 22.000 a 24.000 Da) costumam ser eliminadas da circulação pela filtração glomerular, seguida pela reabsorção e catabolismo nos túbulos proximais. Devido à taxa de produção normal de 500 mg/dia e a capacidade reabsortiva de 10 a 30 g/dia, a taxa de produção deve aumentar substancialmente para causar fluxo excessivo dentro da urina na ausência de disfunção renal. Algumas cadeias leves são tóxicas aos túbulos proximais (uma propriedade que parece se relacionar com a sequência de aminoácidos do domínio variável, mas não é completamente conhecida) e provavelmente contribuem para o desenvolvimento de síndrome de Fanconi, acidose tubular renal e insuficiência renal em pacientes com mieloma múltiplo. Pacientes com proteinúria de cadeia leve mostram maior excreção de lisozima, proteína ligante de retinol, β_2 -microglobulina e albumina (sendo a excreção de β_2 -microglobulina mais alta na proteinúria de cadeia leve λ), sugerindo que essas proteínas competem por mecanismos reabsortivos comuns. Cadeias leves podem formar complexos com uromodulina, produzindo cilindros de mieloma típicos, especialmente quando os pacientes estão desidratados e/ou acidóticos. A degradação parcial das cadeias leves pode causar polimerização e a formação de depósitos amiloides danificadores nas membranas glomerular e tubular. A detecção específica e a quantificação de paraproteínas urinárias e da proteína de Bence Jones requerem eletroforese, imunofixação e análise de proteína total urinária, embora, atualmente, estejam disponibilizados imunoenaios específicos para cadeias leves livres na urina.

MICROALBUMINÚRIA COMO UM MARCADOR DE RISCO

O termo “microalbuminúria” foi cunhado para descrever um aumento na albumina urinária que é detectável por imunoenaios sensíveis, mas está abaixo do limite de detecção dos métodos químicos de proteína urinária e dos testes de fita reagente que usam corante. Na microalbuminúria, a taxa de excreção de albumina é de 20 a 200 ng/min (30 a 300 mg/24 h ou 3 a 30 mg/mmol de creatinina). Os pacientes diabéticos com microalbuminúria estão em risco mais alto de desenvolver proteinúria positiva em tira reagente e DRC. A identificação precoce torna possível o tratamento agressivo para melhorar o controle glicêmico, a pressão sanguínea e os lipídeos plasmáticos, e demonstrou melhorar o resultado. Mais recentemente, estudos em larga escala demonstraram que a triagem para microalbuminúria em populações diabéticas e em não diabéticas também identifica os pacientes com alto risco cardiovascular. Além disso, descobriu-se que a microalbuminúria é um preditor de resultado em pacientes em estado crítico após agressões, como cirurgia importante, trauma ou sepse. Ocorre o elo entre a microalbuminúria e o resultado nesses grupos aparentemente diversos de pacientes, pois a microalbuminúria reflete a disfunção endotelial microvascular sistêmica que, em várias formas, é comum a todas essas condições.

Microalbuminúria e o risco de complicações diabéticas

O diabetes melito é a causa mais comum de insuficiência renal estabelecida. Pode afetar os rins de muitas maneiras, levando à doença glomerular, obstrução, doença tubular e predisposição à infecção; no entanto, a doença glomerular diabética é a mais importante, envolvendo cerca de um terço dos pacientes. Nos estágios iniciais da doença renal diabética, há hiperfiltração

com elevação da TFG, que pode estar associada à microalbuminúria. Com adequado tratamento, a TFG retorna ao nível normal e a microalbuminúria desaparece. Contudo, a microalbuminúria retorna durante os períodos de precário controle glicêmico e se torna persistente com a doença estabelecida, geralmente após 5 a 20 anos de diabetes. O risco de desenvolver nefropatia diabética pode ser reduzido por meio de um melhor controle glicêmico e tratamento agressivo da hipertensão. Depois que a albuminúria alcança $> 0,5$ g/24 h ou mais, o melhor controle glicêmico parece ter pouco efeito sobre a progressão da doença.

O diabetes tipo 1 costuma se apresentar de forma aguda, e a microalbuminúria raramente ocorre dentro de 5 anos após o diagnóstico; assim, em geral, o monitoramento anual da albumina urinária é recomendado somente após 5 anos de duração da doença. Em contraste, no diabetes tipo 2, estará presente com frequência antes do diagnóstico; portanto, o monitoramento anual da albumina urinária é recomendado desde o momento do diagnóstico. Para reduzir o risco micro e macrovascular, os pacientes com microalbuminúria persistente (isto é, confirmada por duas medições repetidas por 3 a 4 meses) devem ser tratados com ECA (ou ARB), titulado até a dose máxima tolerável, para reduzir a pressão intraglomerular. A pressão sanguínea deve ser mantida em $< 130/80$ mmHg com o uso de anti-hipertensivos adicionais, se necessário. Essas medidas, junto ao tratamento agressivo dos fatores de risco cardiovascular, visam reduzir a taxa de progressão da doença renal e evitar eventos cardiovasculares. No entanto, deve-se notar que a diminuição da taxa de excreção de albumina urinária associada ao tratamento invariavelmente não se traduz em prevenção da progressão da doença renal, como avaliada pela TFG.

Risco cardiovascular

A microalbuminúria é um marcador da disfunção endotelial vascular generalizada. Nos EUA e na Comunidade Europeia, a microalbuminúria é encontrada em 6 a 10% da população geral. Numerosos estudos clínicos em populações não diabéticas descobriram associação entre microalbuminúria e fatores de risco cardiovascular, dano a órgão-alvo e presença de doença cardiovascular. Embora a microalbuminúria interaja com outros fatores de risco cardiovascular, ela é um preditor independente de distúrbio cardiovascular. Em grandes estudos populacionais, a presença de microalbuminúria mostrou que estava associada a grandes concentrações plasmáticas de proteína C reativa (RPC) (medidas com o uso de ensaios de grande sensibilidade), o que é compatível com a visão de que a microalbuminúria reflete a disfunção endotelial sistêmica mediada por processos inflamatórios. Grandes estudos prospectivos transversais demonstraram a associação entre a excreção urinária de albumina, assim como a pressão sanguínea e o risco cardiovascular que se estende da variação de referência da albumina urinária até a microalbuminúria e a proteinúria clínica. Em pacientes com hipertensão primária, a prevalência de microalbuminúria é geralmente de 4 a 6%. Em indivíduos com hipertensão leve e sem complicações cardiovasculares, a excreção de albumina urinária é determinada pela carga hemodinâmica, ao passo que, naqueles com hipertensão mais grave e dano a órgão-alvo associado, o extravasamento da albumina urinária é provavelmente consequência de dano glomerular.

O tratamento com ECA ou ARB reduz a excreção urinária de albumina e pode provar que se trata de uma abordagem mais direcionada à redução do risco cardiovascular. A microalbuminúria pode ser considerada não apenas como um fator de risco para o dano renal progressivo, mas também como fornecedora de uma avaliação integrada de dano a longo prazo do sistema cardiovascular e, portanto, é usada cada vez mais na avaliação clínica de risco cardiovascular. O que ainda precisa ser demonstrado é se o tratamento direcionado da microalbuminúria na população não diabética reduz a morbidade cardiovascular e a mortalidade. No entanto, há um consenso geral de que a detecção e quantificação da microalbuminúria são úteis para a avaliação do risco cardiovascular geral na hipertensão, uma vez que parece ser uma maneira custo-efetiva de identificar pacientes em risco mais alto, para os quais as medidas preventivas e terapêuticas adicionais são recomendáveis.

Microalbuminúria como um fator de risco em outros processos inflamatórios

A associação emergente entre inflamação, disfunção endotelial vascular e microalbuminúria levou a um grande número de estudos, os quais exploram o valor clínico potencial dessa relação. A interação entre leucócitos ativados e o endotélio vascular está no centro do processo inflamatório, e geralmente está sob estrito controle homeostático, o que impede que a resposta inflamatória local se torne um processo sistêmico potencialmente fatal. Contudo, essa homeostase pode falhar em pacientes com lesões graves, infecção ou múltiplas patologias, resultando na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Este é o mecanismo patogênico subjacente ao desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos, que é a principal causa de morte em pacientes em estado crítico (Cap. 20). Tentativas de modular a intensa resposta inflamatória não tiveram êxito, em parte por causa da multiplicidade das vias inflamatórias, de modo que é improvável que o bloqueio de uma única via seja eficaz, e porque essas intervenções devem ser ministradas no início da evolução da SRIS para que obtenha sucesso. A excreção aumentada de albumina urinária ocorre após minutos do início de qualquer estímulo inflamatório agudo, como trauma, cirurgia, lesão isquêmica por reperfusão ou infecção, e geralmente volta ao nível basal dentro de 6 a 8 h, dependendo da natureza e magnitude do insulto inflamatório. No entanto, em pacientes que desenvolvem SRIS, a microalbuminúria é

sustentada, refletindo disfunção endotelial vascular sistêmica. Assim, o monitoramento em série da albumina urinária durante episódios inflamatórios importantes tem potencial para identificar, dentro de poucas horas do início, os pacientes que precisam de cuidadoso monitoramento em uma unidade de cuidados intensivos, e que sejam candidatos à terapia imunomodulatória. Por outro lado, o retorno da excreção urinária de albumina ao normal proporciona um marcador da restauração do controle homeostático da inflamação, que pode ser usado como um indicador de recuperação bem-sucedida do insulto inflamatório agudo.

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE PROTEINÚRIA

Tiras reagentes de urina

Por muitos anos, a proteinúria foi identificada por triagem aleatória de amostras de urina com o uso de exame químico semiquantitativo com tira reagente. Esses métodos têm como base a mudança de cor dos indicadores, como o bromofenol azul, que é tamponado para o pH 3 com citrato, e alterações do amarelo para o azul indicam a ligação à albumina. Esses exames com tiras reagentes para proteína (que detecta predominantemente a albumina) têm um limite de detecção na faixa de 200 a 250 mg/L e estão sujeitos a erros, incluindo falso-positivos devido ao pH alcalino causado pela infecção por organismos que degradam a ureia ou à contaminação com antissépticos, e falso-negativos devido a uma urina muito diluída e a erros de leitura visual. Com a crescente percepção da medicina diabética sobre o significado patológico da proteinúria em concentrações indetectáveis pelas tiras reagentes químicas convencionais, foram desenvolvidas tiras reagentes para imunoenaios semiquantitativos específicos para albumina urinária capazes de detectar albuminúria em ~30 mg/L.

Coleta de urina

A medição de proteína ou albumina urinária com uma concentração em miligramas ou gramas por litro não considera as variações na taxa do fluxo urinário. A correção formal pode ser feita por coleta cronometrada de amostras de urina e expressando os resultados em massa de proteína por unidade de tempo. No entanto, isso é inconveniente para o paciente, além de propenso a erros de coleta urinária decorrentes de equívocos sobre quando iniciá-la e terminá-la. Numerosos estudos demonstraram que a expressão da proteína total ou da albumina urinária em relação à concentração de creatinina em uma amostra matinal é, pelo menos, tão reproduzível como a da urina cronometrada, mesmo se coletada em condições ideais, e é mais conveniente para o paciente. Atualmente, há poucas indicações de coleta cronometrada de amostras de urina.

Medição de proteína urinária

Ao longo deste capítulo, ressaltou-se que a proteinúria patologicamente significativa se estende do limite superior de referência da proteína urinária, que é de miligramas por litro, até dezenas de gramas por litro, na síndrome nefrótica. Os métodos químicos usados para medir a proteína total urinária são acurados e precisos, e geralmente são adequados para o monitoramento de pacientes com proteinúria > 1 g/L. Contudo, há um problema claro com o uso dessas técnicas para a quantificação de proteinúria na variação em mg/L. Primeiro, programas externos de avaliação de qualidade evidenciaram o precário desempenho dos métodos que avaliam a concentração de proteína total urinária, particularmente em baixas concentrações. Isso, em parte, se relaciona com a variável cromogenicidade dos diferentes corantes usados para as diferentes proteínas da urina nos métodos de proteína total, resultando em variações de referência diferentes de proteína total urinária. Segundo, em baixas concentrações de proteína total, a contribuição relativa das proteínas secretadas na urina pelos rins, como a uromodulina, se torna mais significativa, mascarando assim, dentro da estimativa de proteína total, os pequenos (mas significativos) aumentos da albumina urinária e outras proteínas de importância para o diagnóstico (Fig. 8.2).

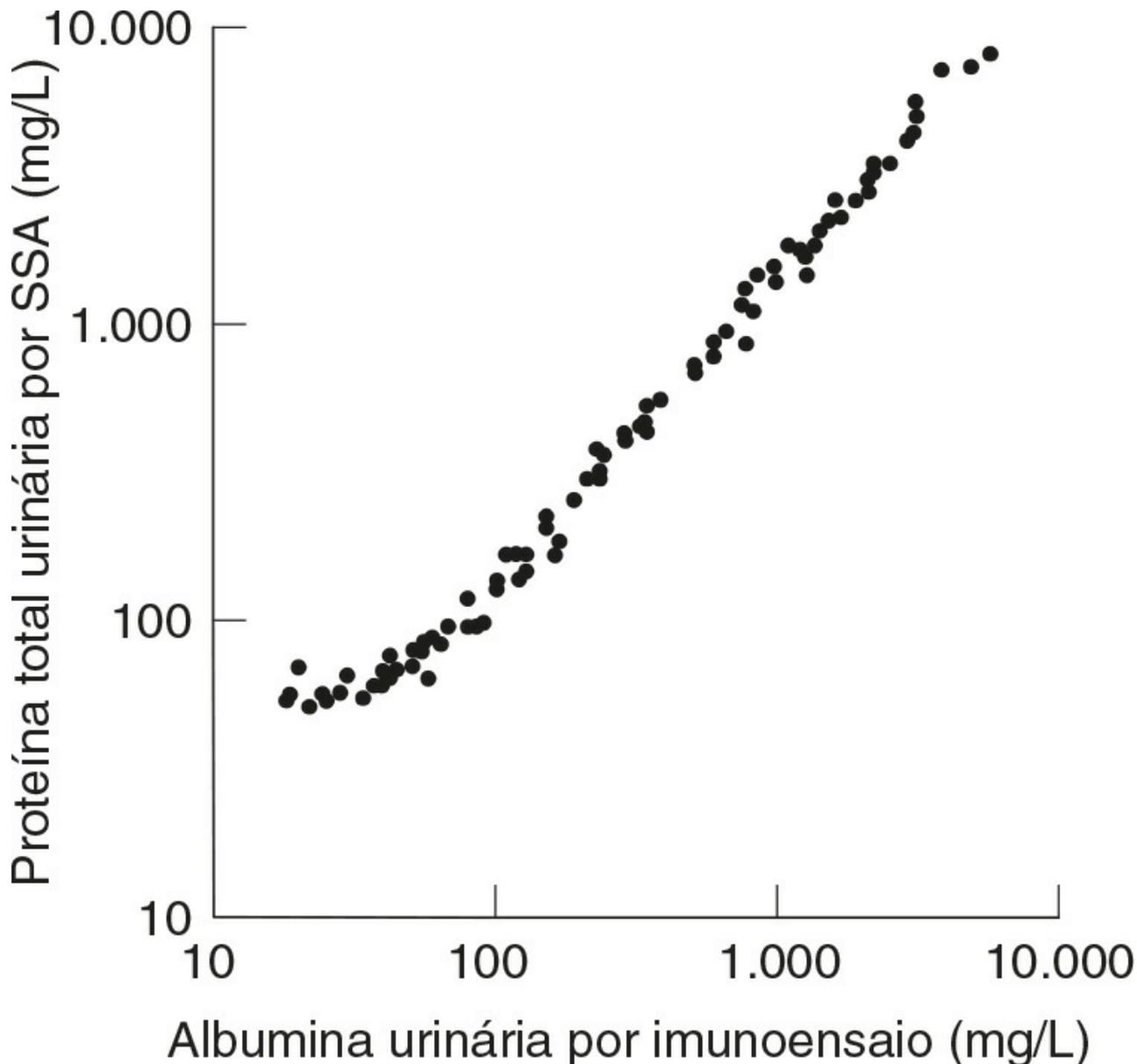


FIGURA 8.2 ■ Comparação da proteína urinária total medida pela precipitação de ácido sulfossalicílico (SSA) com albumina urinária medida por imunoensaio específico. Quando a proteinúria está na variação em g/L, há um consenso razoavelmente bom entre os métodos; no entanto, em concentrações de proteína total dentro da variação de referência (< 150 mg/L), albuminúria patológica (isto é, > 20 mg/L) pode ser encontrada. (Cortesia de Dr. Robert Beetham).

Nas diretrizes da US National Kidney Foundation Guidelines, a albumina urinária é recomendada como um sensível marcador para a doença renal crônica secundária ao diabetes, doença glomerular e hipertensão, e a α_1 e β_2 -microglobulinas como sensíveis marcadores de doença tubulointersticial. Por essa razão, atualmente, muitos laboratórios fornecem o teste de albumina urinária como seu teste de primeira linha para avaliação de “proteinúria”, cobrindo a variação dos valores normais, ao longo de toda a variação – desde a microalbuminúria até a albuminúria nefrótica. Contudo, em altas concentrações, a necessidade de repetidas diluições da amostra para uma medição mais acurada da albumina aumenta o custo consideravelmente. Acima de 0,5 a 1 g/L, algumas diretrizes sugerem que a medição da albumina ou da proteína total na urina é aceitável para monitoramento. Em circunstâncias mais especializadas, como triagem para cadeias leves urinárias ou monitoramento da disfunção tubular, os imunoensaios específicos para proteína são os mais confiáveis.

Investigação gradual de proteinúria

Quando a proteinúria é confirmada, uma abordagem gradual para o estabelecimento da causa de proteinúria pode ser aplicada, conforme resumido na [Figura 8.3](#). É necessário dar particular atenção à evidência de edema, diabetes melito, doença policística, hipertensão, insuficiência cardíaca e outros fatores de risco cardiovascular. Uma completa avaliação clínica e laboratorial nesse estágio identificará a causa da proteinúria na maioria dos pacientes. Por exemplo, a proteinúria pode ser causada por extravasamento de proteína do epitélio inflamado durante infecções do trato urinário. Em outros pacientes, a

proteinúria, especialmente a microalbuminúria, pode estar associada a condições não renais, algumas das quais são transitórias e desaparecem com a resolução da patologia associada (Quadro 8.4).

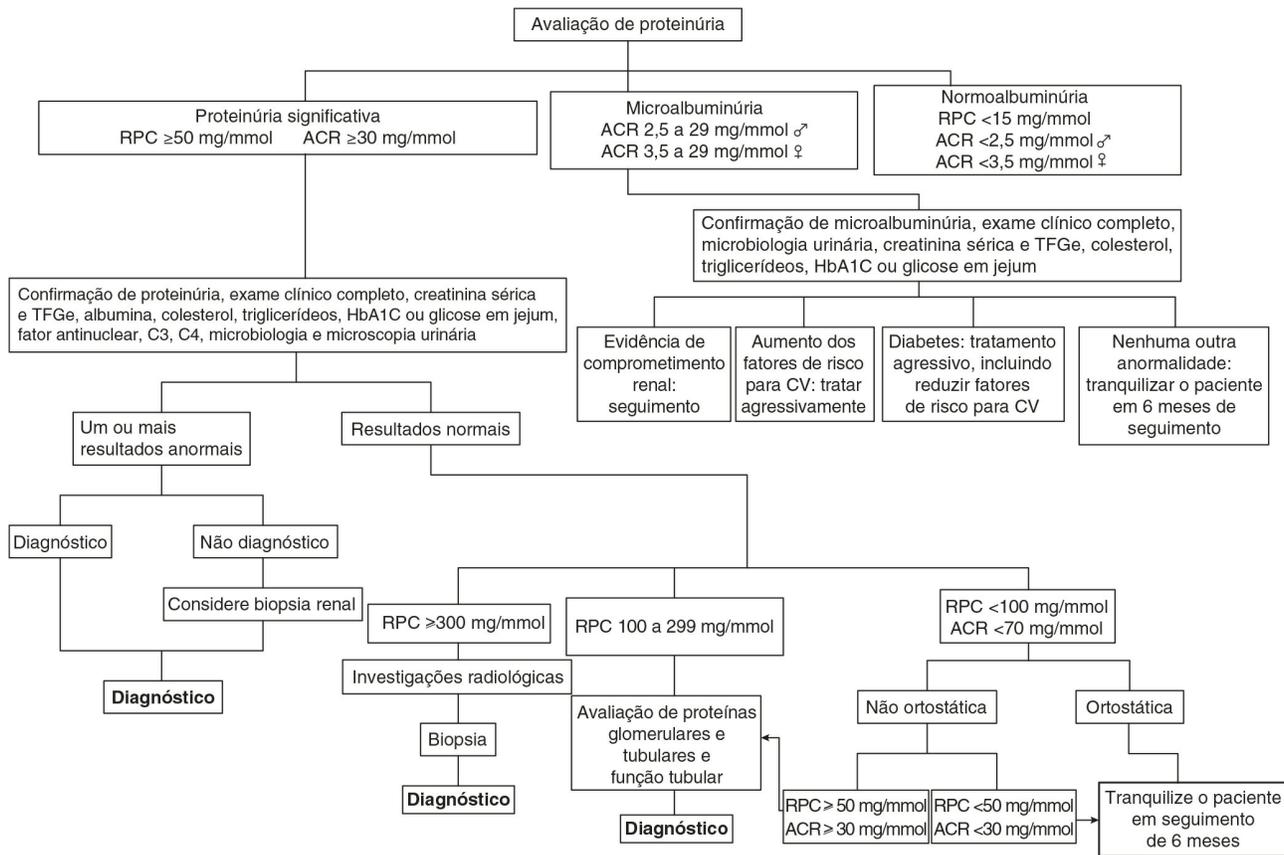


FIGURA 8.3 ■ Investigação gradual de pacientes com proteinúria. Variações de referência e os pontos de decisão clínica refletem as diretrizes atuais. RPC, razão de proteína:creatinina urinária; ACR, razão de albumina urinária; CV, cardiovascular.

QUADRO 8.4

Condições inflamatórias não renais associadas à microalbuminúria

- Trauma
- Lesão por queimadura
- Cirurgia
- Condições inflamatórias
 - Pancreatite aguda
 - Doença inflamatória intestinal
 - Septicemia
 - Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
- Doença cardiovascular (veja detalhes no texto)
 - Infarto agudo do miocárdio
 - Insuficiência cardíaca congestiva
 - Claudicação intermitente (especialmente pós-exercício)
- Envenenamento
 - Superdosagem de paracetamol (acetaminofeno)

Um terceiro grupo de pacientes demonstrará proteinúria assintomática persistente isoladamente ou acompanhada de outras anormalidades urinárias. Hemácias podem entrar na urina ou no filtrado em qualquer ponto ao longo do trato urinário, levando à hematúria. É provável que a proteinúria com hematúria ou cilindros de células tubulares, granulosa ou leucócitos, se origine do néfron. Quando cilindros de hemácias também são encontrados, o néfron pode ser implicado com mais confiança e, em geral, isso indica doença renal mais severa.

Estudos demonstraram que aproximadamente 70% dos pacientes com proteinúria assintomática não ortostática apresentam biópsias renais anormais e, dentre aqueles com proteinúria assintomática ortostática, uma proporção muito menor tem biópsias anormais. Como resultado, atualmente, a biópsia raramente é realizada neste último grupo. O significado das anormalidades histológicas é incerto, e o prognóstico para ambos os grupos é excelente.

AGRADECIMENTO

Gostaria de agradecer a Peter Gosling, que escreveu este capítulo para as edições anteriores do livro.

Leitura complementar

Embora as diretrizes estejam disponíveis na forma impressa, as últimas versões com atualizações incorporadas e correções geralmente estão disponíveis apenas na forma eletrônica (endereços na rede acessados em outubro de 2013). Seus títulos são autoexplicativos.

Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associated estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.

Uma metanálise da evidência atual ligando albuminúria e a proteinúria em tira reagente com a mortalidade e a DRC.

Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc* 2001;286:421-6.

Um dos maiores estudos prospectivos de microalbuminúria contra resultado por uma média de 4,5 anos em 9.000 diabéticos e indivíduos não diabéticos. Os resultados demonstraram que qualquer grau de albuminúria é um fator de risco para eventos cardiovasculares em indivíduos diabéticos e não diabéticos, com o risco de começar a aumentar bem abaixo do ponto de corte da microalbuminúria. A triagem para albuminúria identifica pessoas com alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Numerosas publicações subsequentes têm servido para confirmar esses achados.

James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N et al. for the Alberta Kidney Disease Network. Glomerular filtration rate, proteinuria and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010;376:2096-103.

O poder das bases de dados – um estudo com mais de 900.000 pacientes não hospitalizados que demonstra a associação de proteinúria, assim como de DRC com o risco de lesão renal aguda.

Kidney Disease Improving Global Outcomes. <http://www.kdigo.org/home/guidelines>.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; September 2008.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.

Newman DJ, Mattock MB, Dawney ABS et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess* 2005;9:30.

Uma revisão útil que afirma que a regressão da microalbuminúria para normoalbuminúria em adultos é tão comum quanto a progressão da microalbuminúria para proteinúria clínica; em crianças, a regressão é três vezes mais frequente que a progressão.

NICE. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>.

NICE. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>.

NICE clinical guideline CG62: Antenatal care: routine care of the healthy pregnant woman (reviewed 2011), <http://guidance.nice.org.uk/CG62>.

NICE clinical guideline CG107: the management of hypertensive disorders during pregnancy; 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG107>.

NICE clinical guideline CG73: chronic kidney disease; 2008. <http://guidance.nice.org.uk/CG73>.

Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80:338-47.

Uma útil revisão recente do conhecimento atual sobre a uromodulina.

Renal Association. Clinical practice guideline on detection, monitoring and care of people with CKD. 5th ed; 2011. <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Detection-Monitoring-and-Care-of-Patients-with-CKD.aspx>.

Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. (Open access article) *International J Nephrol* 2012;2012:481-520.

Uma boa visão geral e disponibilizada gratuitamente.

Distúrbios tubulares renais e nefrolitíase

David Makanjuola • Marta Lapsley

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

DISTÚRBIOS TUBULARES RENAIIS

Introdução

Fisiologia

Anormalidades isoladas da função tubular

Defeitos tubulares generalizados (síndrome de Fanconi)

CÁLCULOS RENAIIS

Introdução

Patogênese dos cálculos renais

Investigação dos formadores de cálculos

Tratamento

CONCLUSÃO

APÊNDICE

INTRODUÇÃO

A maioria dos pacientes com doença renal apresentam algum envolvimento tubular, mas as outras manifestações da doença tendem a ser clinicamente mais óbvias e importantes. No entanto, em um pequeno número de pacientes, o quadro clínico resulta primariamente de um distúrbio da função tubular renal. Esses distúrbios podem ser herdados ou adquiridos, podendo afetar o manejo tubular de um número limitado de substâncias específicas, ou abranger defeitos mais generalizados.

Os defeitos tubulares renais são convenientemente considerados com a formação de cálculos renais, uma vez que estes às vezes se formam como resultado de uma dessas condições.

DISTÚRBIOS TUBULARES RENAIIS

Introdução

A doença tubular renal hereditária inclui certos distúrbios do desenvolvimento dos túbulos, por exemplo doença renal policística e doença cística medular. Embora estas possam resultar em distúrbios de função renal, incluindo a função tubular renal, elas não serão consideradas em detalhes aqui. A fisiologia renal tubular será discutida de forma breve, seguida da discussão de alguns distúrbios funcionais bem reconhecidos dos túbulos renais.

Fisiologia

A função renal é discutida em detalhes no [Capítulo 7](#), mas em essência, o processo envolve a filtração nos glomérulos, seguida pela modificação desse filtrado glomerular tanto por reabsorção tubular como por secreção tubular. Como se formam 170L de filtrado a cada 24 horas, mas apenas um centésimo dessa quantidade de urina é produzido, a reabsorção é quantitativamente mais significativa ([Tabela 9.1](#)). Este é um processo muito ativo, que requer energia, e explica por que os rins respondem por cerca de 6 a 8% do consumo de oxigênio corporal em repouso, representando ao mesmo tempo menos de 1% da massa corporal.

TABELA 9.1 Manejo tubular renal de vários constituintes plasmáticos

Constituinte plasmático	Concentração plasmática (mmol/L)	Filtrado	Reabsorvido/ 24 h (mmol)	Secretado	Excretado na urina
Sódio	140*	23.800	23.700	–	100
Potássio	4*	680	650	30	60
Bicarbonato	24*	4.080	4.080	–	0
Ureia	4**	680	320	–	360
Creatinina	0,09***	15.3	–	1.0	16,3
Urato	0,3****	51	50	4	5
Glicose	4,5*****	765	765	–	0

Os números são apenas ilustrativos, assumindo-se que um filtrado de 170 L é formado e reduzido para 1,7 L de urina em um adulto em uma dieta normal. Note que embora a reabsorção seja quantitativamente mais significativa, algumas substâncias são secretadas dentro dos túbulos.

*Valores correspondentes a mEq/L; Para conversão a mg/dL, dividir o valor por: **0,166, ***0,0884, ****0,357, *****0,0555 (Nota do Revisor Científico)

Alguns dos mecanismos pelos quais ocorre o transporte ativo nos túbulos renais são mostrados na [Figura 9.1](#). O controle do manejo tubular renal de certas substâncias é coberto em detalhes em outros capítulos, por exemplo sódio e água no [Capítulo 4](#). Somente o manejo tubular renal de substâncias importantes nos distúrbios da função tubular renal será considerado em mais profundidade aqui.

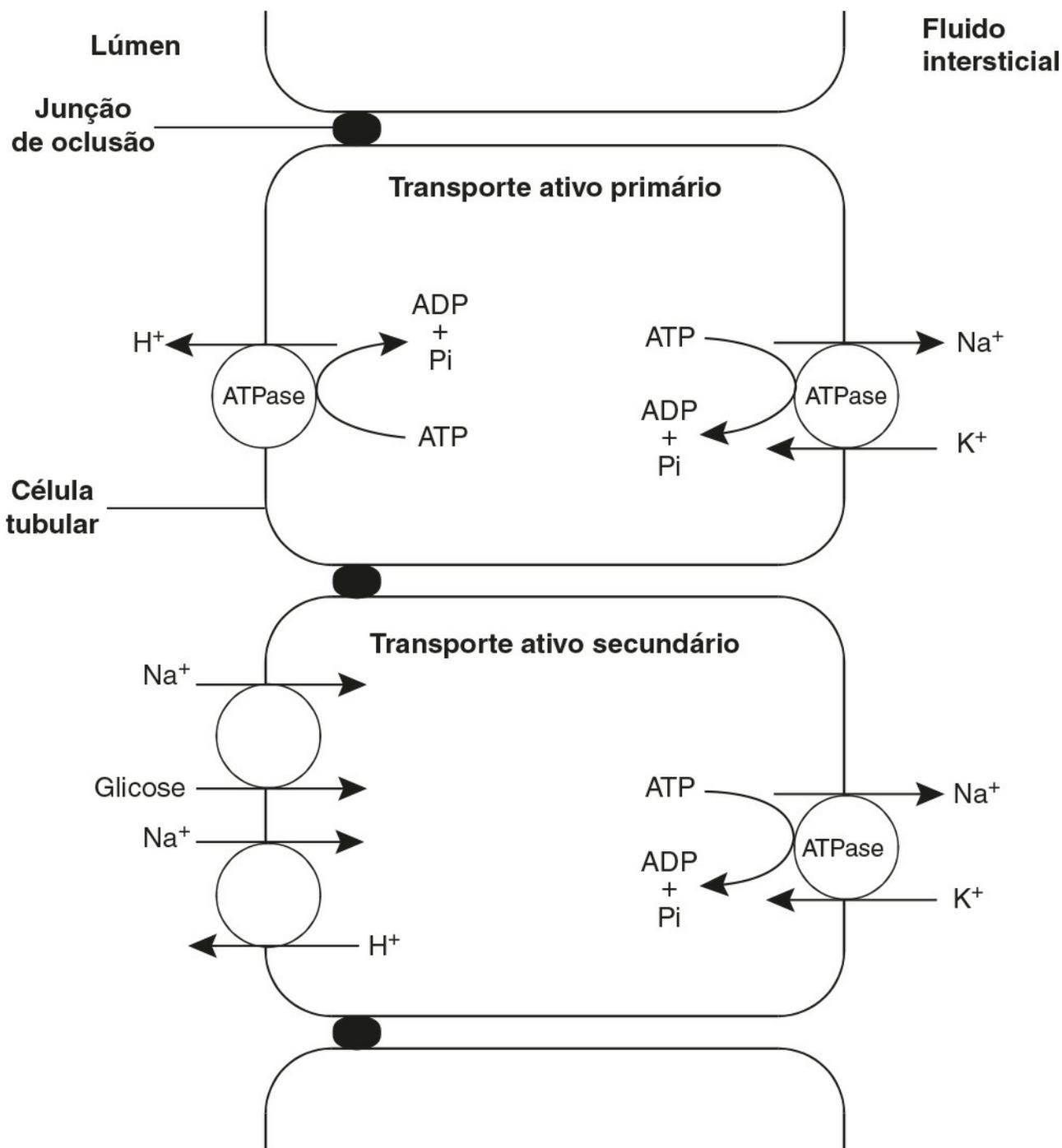


FIGURA 9.1 ■ Mecanismos de transporte ativo no túbulo renal.

A glicose é absorvida com íons sódio na parte inicial dos túbulos proximais, em um processo de transporte ativo secundário. Glicose e sódio ligam-se a uma proteína transportadora comum (SGLT 2, veja adiante) na membrana luminal e o sódio move-se pelo seu gradiente eletroquímico, transportando glicose para dentro da célula. A Na^+, K^+ -ATPase na membrana não luminal (basolateral) das células tubulares bombeia os íons sódio para fora e para dentro do fluido intersticial, enquanto a glicose é transportada na mesma direção pelo GLUT 2, um transportador de glicose.

Os aminoácidos também são reabsorvidos na parte inicial dos túbulos renais proximais, novamente por meio de um sistema de transporte ativo secundário ligado à reabsorção de sódio. Aparentemente, existem distintas proteínas cotransportadoras de certos grupos de aminoácidos, embora seja provável que em algumas destas haja especificidades sobrepostas. O processo é impulsionado pela Na^+, K^+ -ATPase na membrana basolateral que bombeia sódio para fora da célula, na qual os aminoácidos são separados por difusão passiva ou facilitada.

A reabsorção de fosfato nos túbulos renais é influenciada pela ingestão dietética de fosfato, certos hormônios e vários outros fatores, descritos no [Capítulo 6](#). Em síntese, cerca de 90% do fosfato inorgânico no plasma é filtrado livremente nos glomérulos, e, então, cerca de 75% é reabsorvido nos túbulos proximais. Uma quantidade pequena e variável também é absorvida nos túbulos distais, mas a reabsorção global é incompleta e até 40 mmol/24 h (1,24 g/24h) aparecem na urina

normal do adulto. A etapa limitadora de velocidade de reabsorção parece ser um sistema de transporte ativo secundário ligado à reabsorção de sódio, em que um cotransportador de fosfato/sódio se localiza na membrana luminal das células tubulares.

Como é descrito no **Capítulo 5**, a secreção tubular renal de íons hidrogênio é ligada à reabsorção líquida efetiva de bicarbonato (**Fig. 5.2** e **5.3**). Em torno de 4.000 mmol (244 Eq) de bicarbonato são filtrados a cada 24 h, mas a urina normal praticamente não contém bicarbonato, assim os túbulos devem secretar 4.000 mmol (4 Eq) de íons hidrogênio para chegar a isso. Embora esse mecanismo impeça a perda de álcalis na urina, não resulta em excreção líquida de ácido. Os túbulos também devem secretar os íons hidrogênio produzidos a cada dia pelo metabolismo normal (**Cap. 5**), que é de 40 a 80 mmol/24h (40 a 80 mEq/24h) adicionais.

Existem dois mecanismos distintos pelos quais os íons hidrogênio são secretados no lúmen tubular (**Fig. 9.1**). Um sistema de transporte ativo secundário ligado ao sódio opera nas células epiteliais dos segmentos tubulares iniciais, de modo que a Na^+, K^+ -ATPase na membrana basolateral produz um gradiente eletroquímico para que o sódio entre na célula a partir da superfície luminal, mas, diferente da glicose e dos aminoácidos, um íon hidrogênio é secretado simultaneamente no lúmen. Embora um gradiente muito alto de íons hidrogênio não possa ser alcançado, esse mecanismo é responsável pela maior parte da secreção de íons hidrogênio, de modo que a maior parte da reabsorção de bicarbonato ocorre nos túbulos proximais. O cotransportador de sódio-bicarbonato, localizado na membrana basolateral dessas células tubulares, medeia o transporte do bicarbonato gerado na circulação sistêmica. Pode haver outros mecanismos secretores de íons hidrogênio nos túbulos proximais, mas aparentemente não são quantitativamente importantes.

Nos segmentos tubulares finais (túbulos distais terminais e ductos coletores) existe um mecanismo completamente diferente de secreção dos íons hidrogênio. Este é um conteúdo relativamente independente do sódio tubular e ocorre por meio do transporte ativo primário. As células intercaladas (células I) nessa parte do néfron têm uma ATPase transportadora de íons hidrogênio em suas superfícies luminais e, embora esta responda por menos de 5% do total dos íons hidrogênio secretados, é importante porque pode gerar um gradiente de íons hidrogênio de quase 1.000 para 1; é responsável pela acidificação final da urina e determina o pH urinário mínimo alcançável de cerca de 4,5 (ou concentração máxima de íons hidrogênio de ~32 $\mu\text{mol/L}$). Um trocador de cloreto-bicarbonato na membrana basolateral das células tubulares intercaladas é o responsável por transportar o bicarbonato gerado durante esse processo para a circulação sistêmica.

Anormalidades isoladas da função tubular

Glicosúria

A glicose é filtrada livremente nos glomérulos, mas é então normalmente reabsorvida nos túbulos proximais de modo que é indetectável na urina. Se as concentrações plasmáticas de glicose se elevarem acima de ~10 mmol/L (180 mg/dL) ou se a taxa de filtração glomerular aumentar (como na gravidez), então a capacidade dos túbulos proximais de reabsorver a glicose filtrada será excedida e ocorrerá glicosúria.

Defeitos generalizados da função tubular renal também podem resultar em glicosúria (veja adiante), porém um pequeno grupo de pessoas parece ter um defeito isolado da reabsorção de glicose tubular.

Glicosúria renal hereditária. Os pacientes com essa condição excretam uma quantidade variável de glicose na urina em concentrações plasmáticas normais de glicose. Outros aspectos do metabolismo de carboidrato não são afetados: a tolerância à glicose e as concentrações plasmáticas de insulina são normais. A condição é herdada de maneira autossômica recessiva, e dois importantes fenótipos foram identificados (tipos A e B), com base nas alterações exatas na cinética da reabsorção da glicose. A glicosúria renal hereditária é rara, e geralmente é reconhecida como uma condição benigna sem quaisquer sequelas clínicas.

A reabsorção da glicose nos túbulos renais proximais é similar à absorção da glicose no intestino. Há um cotransportador Na^+, D -glicose na parede luminal para transportar a glicose para o interior da célula, com um transportador de glicose (GLUT 2) facilitado na membrana basolateral para permitir a saída de glicose. A forma intestinal do cotransportador Na^+, D -glicose (SGLT 1) e de seu gene é bem caracterizada, mas sabe-se que embora o correspondente cotransportador renal (SGLT 2) seja diferente de SGLT 1, sua identidade em humanos não está tão bem estabelecida. Não obstante, supõe-se que mutações no gene para SGLT 2 causem glicosúria renal hereditária pela interferência na ingestão de glicose nos túbulos proximais.

Há uma condição correspondente que afeta SGLT 1 no intestino. Esse cotransportador está envolvido tanto na absorção da glicose quanto da galactose, e a apresentação clássica é a diarreia com risco de vida no início da infância em decorrência da má absorção de glicose e galactose (má absorção familiar de glicose-galactose). Em geral, há glicosúria renal leve associada, embora na glicosúria renal hereditária não haja efeito correspondente no intestino.

Mutações que afetam GLUT 2, que facilitam o transporte de glicose, galactose e frutose através da membrana basolateral, são outra causa rara de glicosúria renal (síndrome de Fanconi-Bickel).

Aminoacidúrias

Em geral, os aminoácidos são filtrados livremente nos glomérulos e, então, são quase inteiramente reabsorvidos nos túbulos contorcidos proximais. Há uma capacidade máxima para cada mecanismo reabsortivo e, na maioria dos pacientes com aminoacidúria, algum distúrbio extrarrenal leva ao acúmulo de aminoácido(s) no plasma, que excede a capacidade reabsortiva dos túbulos, com conseqüente aminoacidúria de “excesso de fluxo”. No entanto, como ocorre na glicosúria, defeitos generalizados da função tubular renal podem resultar em aminoacidúria, podendo também haver alguns defeitos isolados na reabsorção de grupos específicos de aminoácidos.

Cistinúria. Cistinúria é o clássico exemplo de aminoacidúria decorrente de defeito da função tubular renal, já que a aminoacidúria ocorre em concentrações plasmáticas normais ou até baixas dos aminoácidos envolvidos.

Na maioria dos pacientes com cistinúria, ocorre perda renal não somente da cistina, mas também dos aminoácidos dibásicos ornitina, arginina e lisina. Também há insuficiência na absorção intestinal associada dos mesmos aminoácidos. A inspeção de suas estruturas moleculares (Fig. 9.2) mostra que cada uma tem dois grupos amino separados por cinco a sete ligações, sugerindo que a disfunção de uma única proteína transportadora de membrana possa explicar o distúrbio. Porém, a real explicação não é assim tão simples, uma vez que a depuração de cistina pode exceder a depuração de creatinina, sugerindo secreção de cistina dentro dos túbulos e, além disso, que a aminoacidúria dibásica (p. ex., intolerância à proteína lisinúrica) ou a cistinúria podem ocasionalmente ocorrer de forma isolada.

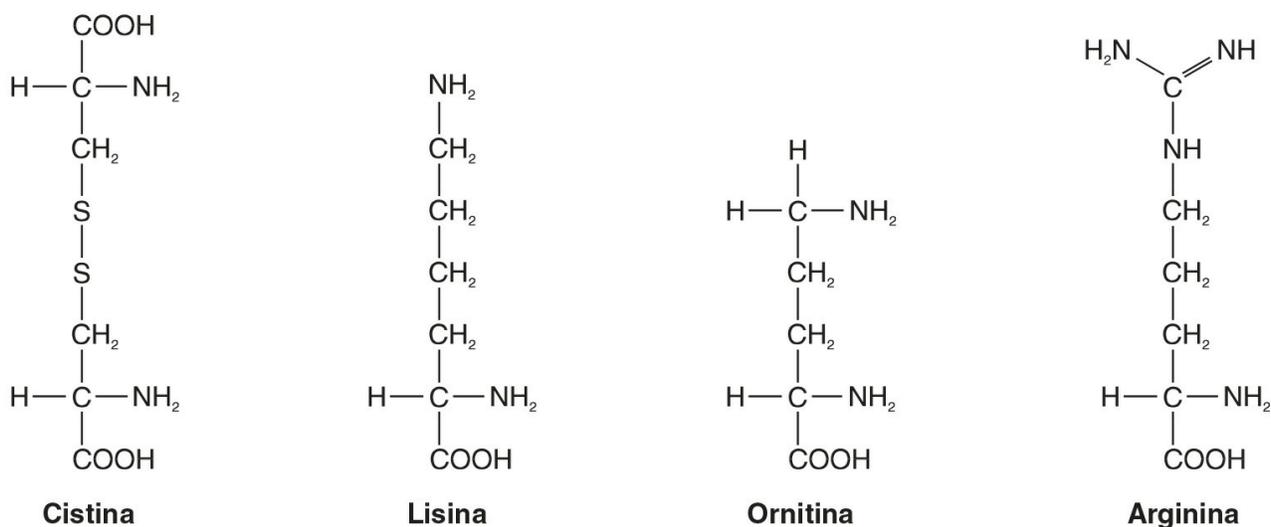


FIGURA 9.2 ■ Estruturas químicas dos aminoácidos dibásicos envolvidas na cistinúria.

A única manifestação clínica conhecida de cistinúria é a formação recorrente de cálculos do trato urinário, e o nome “cistina” provém da (errônea) suposição original de que a origem desses cálculos era a bexiga. Os cálculos de cistina formam-se imediatamente na urina ácida. São de coloração marrom-amarelada e radiopacos devido ao seu conteúdo de enxofre, mas são menos radiodensos que os cálculos que contêm cálcio. Pode também haver alguma deposição de cálcio se existir uma infecção secundária aos cálculos. Tendem a ocorrer como cálculos recorrentes coraliformes ou múltiplos e geralmente requerem alguma forma de intervenção cirúrgica ou litotripsia (fragmentação dos cálculos por meio de ondas de choque externas). Pacientes com cistinúria também apresentam maior incidência de cálculos de oxalato de cálcio do que a população geral. Todos os formadores de cálculo devem, portanto, passar por triagem para cistinúria, de preferência por meio de medição formal de aminoácido na urina, uma vez que os testes qualitativos de triagem não são sensíveis o suficiente. O defeito intestinal parece não causar problemas clínicos.

A cistinúria ocorre com a mesma frequência em ambos os sexos, embora os homens tendam a ser afetados de maneira mais grave. Ela pode-se apresentar em qualquer momento do primeiro ano de vida até a nona década, com um pico nas segunda e terceira décadas. A prevalência de cistinúria varia entre grupos raciais e dependendo da origem dos números – se são provenientes de programas de triagem neonatal de aminoácido ou de formadores conhecidos de cálculos cistinúricos (a imaturidade dos túbulos renais nos primeiros meses de vida pode levar a alguns bebês heterozigotos com eliminações urinárias de cistina na variação homozigótica da cistinúria, induzindo uma classificação errônea). Porém, estima-se que a prevalência mundial seja de 1 em 7.000, o que a torna um distúrbio metabólico herdado relativamente comum.

O modo de herança é autossômico recessivo, ainda que em algumas famílias pareça ser incompletamente recessivo, casos nos quais os heterozigotos excretam mais cistina, ornitina, arginina e lisina urinárias que o normal, embora em menor quantidade do que no estado homozigótico. No passado, isso levou a tentativas de classificação da cistinúria nos tipos I

(homozigoto para a forma completamente recessiva) e nos tipos II e III (variantes da forma incompletamente recessiva), com base nas combinações das quantidades relativas dos aminoácidos excretados na urina e/ou na ingestão intestinal de cistina e aminoácidos dibásicos. A descoberta dos genes envolvidos nas formas recessiva e incompletamente recessiva da cistinúria tornou essa classificação mais clara, embora a situação ainda não esteja completamente resolvida.

O gene envolvido na cistinúria tipo I codifica para uma proteína conhecida como rBAT (uma sigla livre representando “relacionado ao aminoácido transportador b^{0,+}” – do inglês, “related to the b^{0,+} amino acid transporter) – em que o termo b^{0,+} significa ampla especificidade para aminoácidos neutros (0) e dibásicos (+)). rBAT é uma glicoproteína de membrana que é um dos componentes ativadores de um transportador heteromultimérico para cistina e aminoácidos dibásicos. O gene para rBAT (*SLC3A1*) localiza-se em 2p16.3-p21, e, até o momento, mais de 120 mutações diferentes foram identificadas nele em pacientes com cistinúria tipo I.

Um segundo locus de cistinúria, compreendendo as formas que não pertencem ao tipo I da cistinúria, foi identificado por análise de ligação no cromossomo 19q13.1-13.2. Esse gene (*SLC7A9*) codifica uma proteína que age como uma subunidade transportadora de aminoácido do complexo da membrana. Mais de 95 mutações no gene foram identificadas. Pode-se explicar a maioria dos casos de cistinúria, mas não todos, por mutações em *SLC3A1* e *SLC7A9*.

Indivíduos saudáveis excretam <10 µmol cistina/mmol de creatinina (<130 µmol/24h). Os pacientes com cistinúria homozigótica geralmente excretam >1.700 µmol/24h e podem excretar até 5.000 µmol/24h. Os heterozigotos podem ter um padrão normal de excreção de aminoácido na urina ou excretar até 1.700 µmol cistina/24h, e, nesse caso, podem produzir cálculos.

O tratamento médico da cistinúria começa com a manutenção de uma alta ingestão de líquidos ao longo do dia e da noite e com a alcalinização da urina, ambos com vistas à diminuição da chance de precipitação de cistina no trato renal. A solubilidade de cistina é dependente do pH com um limite de solubilidade de ~700 µmol/L no pH 7, subindo para ~1.500 µmol/L no pH 7,5. É necessário um monitoramento regular para assegurar que a cistina permaneça bem abaixo de seu limite de solubilidade durante o dia e, criticamente, à noite. Se essas medidas falharem, então será possível convertê-la em um composto mais solúvel, geralmente com o uso de D-penicilamina. Esta pode formar a cisteína-penicilamina dissulfeto mista (Fig. 9.3), que é significativamente mais solúvel que a cistina. O objetivo é manter a excreção diária de cistina livre abaixo de 2.000 µmol. Infelizmente, com frequência, a D-penicilamina causa uma reação alérgica além de causar também síndrome nefrótica e pancitopenia, portanto é essencial um cuidadoso monitoramento. Agentes quelantes de segunda geração incluem tiopronina (α-mercaptopropionilglicina) e captopril, mas os estudos sobre a eficácia do último são inconclusivos. Cálculos pequenos podem-se dissolver com um cuidadoso tratamento médico, embora uma frequente intervenção cirúrgica seja necessária para alguns pacientes.

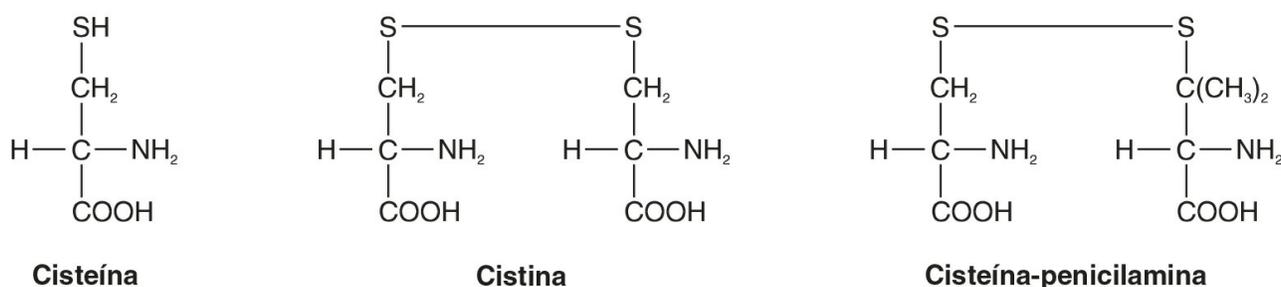


FIGURA 9.3 ■ Estruturas químicas da cisteína, cistina e cisteína-penicilamina.

Ocasionalmente, apesar dos tratamentos médico e cirúrgico para a formação de cálculos, a cistinúria causa suficiente dano renal para resultar em insuficiência renal estabelecida. Nesse caso, o transplante renal pode ser eficaz, desde que o rim doador não seja afetado pelo defeito de transporte de aminoácidos e, portanto, o paciente deve permanecer livre de doença.

Distúrbio de Hartnup. Um segundo exemplo de aminoacidúria, que decorre de um defeito verdadeiro da função tubular renal, em vez de um efeito de “fluxo excessivo”, é encontrado no distúrbio de Hartnup. O nome vem da família na qual foi descrito pela primeira vez e, novamente, é um defeito do transporte renal e intestinal dos aminoácidos. A característica constante é a falha em reabsorver os aminoácidos neutros (Quadro 9.1) nos túbulos renais, com o seu consequente aparecimento na urina. A falha de reabsorção não é absoluta, uma vez que as depurações renais dos aminoácidos afetados geralmente são mais baixos do que os de creatinina. A maioria dos indivíduos afetados também tem maiores quantidades de indóis (p. ex., indican) na urina, originários da decomposição bacteriana do triptofano não absorvido no intestino. Raramente, podem ocorrer lesões renais ou intestinais isoladas.

A excreção de enxofre neutro contendo o aminoácido metionina também pode estar aumentada.

Aminoácidos monoamino-monocarboxílicos

- Alanina
- Serina
- Treonina
- Valina
- Leucina
- Isoleucina
- Fenilalanina
- Tirosina
- Triptofano
- Histidina

Amidas monoamino-dicarboxílicas

- Asparagina
- Glutamina

A descrição original da doença de Hartnup incluía uma erupção cutânea tipo pelagra, ataxia cerebelar transitória e aminoacidúria renal constante. Alguns indivíduos afetados também demonstram um comportamento psicótico, enquanto outros têm deficiências de aprendizagem. A erupção cutânea tipo pelagra e sua resposta à nicotinamida sugere que as características clínicas da doença podem decorrer da falha em absorver triptofano no intestino e em reabsorvê-lo nos transportadores dos túbulos renais, levando à deficiência de nicotinamida. Contudo, a investigação de irmãos dos indivíduos com doença de Hartnup e os resultados de programas de triagem neonatal de aminoácido urinário sugerem que a aminoacidúria típica (distúrbio de Hartnup) pode existir sem as características da doença de Hartnup. Aparentemente, o distúrbio de Hartnup seria uma condição autossômica recessiva herdada, mas isso não seria expresso clinicamente sem a presença de certas outras influências genéticas ou ambientais, como a má nutrição. O gene causador, *SLC6A19*, localiza-se no cromossomo 5p15.33 e codifica para um aminoácido neutro dependente de sódio.

Iminoglicinúria renal familiar. Outro exemplo de uma anormalidade específica na reabsorção tubular renal causando um padrão distinto de acidúria amino/imino ocorre na iminoglicinúria renal familiar. O defeito genético primário é uma mutação no gene *SLC36A2*, que codifica uma grande afinidade pelo transportador de glicina, prolina e hidroxiprolina, ou no gene *SLC36A1*, que codifica um transportador de baixa afinidade. Porém, o fenótipo é variável uma vez que pode ser modificado por mutações em pelo menos três outros genes. Pode ainda ocorrer alguma reabsorção desses aminoácidos por meio de um sistema de transporte que não está afetado em qualquer paciente individualmente.

A condição, que é benigna, é autossômica recessiva, embora alguns heterozigotos sejam “incompletos” e tenham hiperglicinúria. Em alguns, mas não em todos os homozigotos, o transporte intestinal prejudicado de prolina pode ser demonstrado.

A triagem neonatal para aminoacidúrias sugere que ocorre iminoglicinúria renal familiar em 1 em cada 15.000 nascidos vivos na população caucasiana. Porém, deve-se avaliar que em neonatos saudáveis, a reabsorção tubular renal de prolina, hidroxiprolina e glicina é menos eficiente do que em adultos; a iminoacidúria normalmente desaparece em três meses e a hiperglicinúria aos seis meses de idade.

Doença de Dent

Também conhecida como nefrolitíase ligada ao X, a doença de Dent na maioria das vezes é causada por uma mutação no gene codificador de um canal de cloreto controlado por voltagem (CLC-5), expresso predominantemente nos túbulos renais proximais. Entretanto, um número significativo de pacientes tem uma mutação no gene geralmente associada à síndrome oculocerebrorenal de Lowe, *OCRL*. Acredita-se que ambos os defeitos causem falha da acidificação endossomal necessária para permitir a reciclagem do receptor de membrana tubular proximal, megalina, que medeia a reabsorção de proteína. A síndrome caracteriza-se por hipercalcúria, nefrocalcinose, cálculos renais recorrentes contendo cálcio, proteinúria de baixo peso molecular e doença renal crônica que eventualmente leva à insuficiência renal estabelecida. Glicosúria, fosfatúria, aminoacidúria e raquitismo também podem ocorrer em homens afetados. As mulheres portadoras raramente se apresentam clinicamente, porém muitas vezes têm maior excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular. Mutações do gene que codifica outro canal de cloreto controlado por voltagem (CLC-Kb) são responsáveis por alguns casos de síndrome de Bartter (p. 56).

Defeitos do transporte de fosfato

Distúrbios específicos do manejo tubular renal de fosfato podem ser herdados ou adquiridos. Há reduzida reabsorção tubular proximal de fosfato (em particular, o TmP/TFG está reduzido, conforme é explicado no [Cap. 6](#)) e hipofosfatemia. A resposta normal a isto seria a maior α -hidroxilação da vitamina D e, se esta for adequada, o resultado final será a hipercalemiúria (com aumento de risco de cálculos renais), mas não a doença óssea. Se a resposta à vitamina D for inadequada, então o resultado poderá ser a doença óssea com hipercalemiúria (p. ex., como no raquitismo hipofosfatêmico hereditária com hipercalemiúria) ou doença óssea isolada (p. ex., raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e a osteomalacia hipofosfatêmica oncogênica). As formas herdadas e adquiridas da doença óssea hipofosfatêmica são discutidas em mais profundidade no [Capítulo 31](#).

A perda de fosfato e outras alterações nas formas mais generalizadas do distúrbio tubular renal também podem ser graves o suficiente para causar doença óssea (p. 176).

Acidose tubular renal

As acidoses tubulares renais (ATRs) são um grupo de acidoses metabólicas hiperclorêmicas que ocorrem secundariamente a uma anormalidade na acidificação urinária. A concentração plasmática de bicarbonato é baixa, o cloreto plasmático está elevado e o hiato aniônico normal, em contraste com a acidose observada com a redução da taxa de filtração glomerular em que o bicarbonato plasmático é baixo, o cloreto é normal e o hiato aniônico é aumentado.

As acidoses tubulares renais são classificadas de acordo com o local presumido de falha na secreção dos íons hidrogênio. Na ATR proximal (tipo 2) ocorre falha de reabsorção do bicarbonato, e na ATR distal há falha na excreção líquida de ácido. Se a falha na secreção dos íons hidrogênio for o único defeito no néfron distal, é conhecido como ATR clássica distal (tipo 1), ao passo que se o defeito for mais generalizado, causando hiperpotassemia assim como acidose, é conhecido como ATR generalizada distal (tipo 4). Essas condições são descritas no [Capítulo 5](#), mas os mecanismos subjacentes estão resumidos aqui novamente, e os detalhes dos testes diagnósticos são apresentados no Apêndice 9.1. A ATR tipo 3 é muito rara e consiste em uma mistura dos tipos 1 e 2. O termo foi usado originalmente para descrever uma condição transitória que ocorre em bebês com túbulos imaturos, mas agora costuma ser aplicado a uma rara deficiência herdada de desidratase carbônica tipo II, em que os bebês também têm calcificação cerebral, retardo mental e osteopetrose ([Cap. 31](#)).

Acidose tubular renal proximal (tipo 2). A ATR proximal isolada pode ser autossômica recessiva ou dominante. A mutação no gene cotransportador de sódio-bicarbonato (*SLC4A4*) é responsável pela forma recessiva; a base molecular para a forma dominante ainda precisa ser elucidada. O efeito líquido é que a reabsorção do bicarbonato está prejudicada, levando à acidose metabólica e bicarbonatúria, com diminuição da concentração plasmática de bicarbonato até que a carga filtrada deste sofra queda a um ponto em que a secreção dos íons hidrogênio é suficiente para permitir a reabsorção de todo o bicarbonato filtrado. Assim se estabelece um novo estado estável, no qual ocorre acidose metabólica com baixa concentração plasmática de bicarbonato (15 a 20 mmol/L ou mEq/L), mas sem bicarbonatúria.

A administração de bicarbonato a esses pacientes estabelecerá um estado estável mais próximo do normal, mas são necessárias doses muito grandes de bicarbonato (p. ex., 5 a 15 mmol/kg – ou mEq/kg – por peso corporal/24h), uma vez que a magnitude da perda do bicarbonato sobe quando o bicarbonato plasmático sobe. A secreção de íons hidrogênio nos túbulos distais é normal e a urina pode estar acidificada em resposta a uma carga ácida.

Pode ocorrer ATR proximal como um defeito isolado, porém geralmente ela é mais uma parte de um defeito generalizado da função tubular proximal, a síndrome de Fanconi (p. 176).

Acidose tubular renal distal (tipo 1). A diminuição da atividade da H^+ -ATPase apical (bomba de próton) é provavelmente o defeito mais comum na ATR distal e pode ser o resultado final de uma série de diferentes processos patológicos. O mais comum destes é a síndrome de Sjögren, que deve ser excluída em qualquer paciente que se apresente na vida adulta. Outras condições disproteïnêmicas e autoimunes também podem causar ATR adquirida distal, como também é o caso da hipercalemiúria crônica com nefrocalcinose ou do tratamento com fármacos, como anfotericina, lítio e analgésicos. As formas herdadas (que podem ser autossômicas dominantes ou recessivas) incluem mutações nos genes que codificam a bomba H^+ -ATPase e o trocador de cloreto-bicarbonato. Existe uma complexa relação entre a ATR distal, a nefrocalcinose e a formação de cálculos. Em alguns pacientes, a hipercalemiúria parece ser a anormalidade primária, causando dano intersticial e tubular com deposição de cálcio e ATR secundária. Em outros, a ATR é a condição primária que causa maior reabsorção do fosfato de cálcio ósseo na tentativa de tamponar o ácido retido; a hipercalemiúria subsequente é proporcional à gravidade da acidose.

Embora outras funções tubulares permaneçam não prejudicadas, a secreção de íons hidrogênio está reduzida de modo que o pH urinário não pode ser reduzido abaixo de 5,5. O resultante aumento na troca de potássio por íons sódio nos túbulos distais causa significativa perda renal de potássio e a condição geralmente é acompanhada de hipopotassemia.

O diagnóstico depende da demonstração de um pH urinário inadequadamente alto (>5,5) durante acidose espontânea ou um teste de carga ácida (Apêndice 9.1). O tratamento envolve a suplementação de potássio junto com bicarbonato. Ao contrário da ATR proximal, a dose de bicarbonato necessária é pequena (p. ex., um pouco de mais 1 mmol/kg – ou mEq/kg – de peso

corporal/24 h em adultos), pois há apenas um grau menor de bicarbonatúria e este não aumenta quando a concentração plasmática de bicarbonato se eleva.

Os pacientes com ATR distal incompleta têm baixa excreção de citrato urinário e pH urinário persistentemente >5,5, mas são capazes de manter suas concentrações plasmáticas de bicarbonato dentro da variação de referência, possivelmente por meio de maior produção tubular proximal de amônio. Eles também apresentam hipercalcúria e estão em risco de desenvolver osteoporose, nefrocalcinose e cálculos renais de fosfato de cálcio. A hipercalcúria pode ser revertida e o risco de desenvolver osteoporose e cálculos renais reduzido por terapia com álcalis, que diminuem a reabsorção de fosfato de cálcio do osso.

Acidose tubular renal distal com hiperpotassemia (tipo 4). Na ATR tipo 4, há comprometimento generalizado da função tubular distal associada à deficiência ou resistência à aldosterona, com diminuição da secreção tubular de íons hidrogênio e íons potássio. Hiperpotassemia relativamente grave geralmente é a anormalidade primária e a acidose metabólica hiperclorêmica acompanhante em geral é leve com uma concentração plasmática de bicarbonato acima de 16 mmol/L (ou mEq/L).

A condição pode surgir por ausência de atividade mineralocorticoide (p. ex., na insuficiência adrenal), doença renal resultante da produção prejudicada de renina (hipoaldosteronismo hiporreninêmico, p. ex., na nefropatia diabética) ou resistência à ação dos mineralocorticoides nos túbulos distais (p. ex., em pacientes tratados com espironolactona). O tratamento da condição depende da causa de base.

Hipouricemia renal hereditária

Este é um distúrbio raro do manejo tubular renal de urato, em que há redução líquida da reabsorção de urato, resultando em hipouricemia e aumento da depuração renal de urato. As concentrações plasmáticas de urato estão abaixo de 150 $\mu\text{mol/L}$ em homens e abaixo de 126 $\mu\text{mol/L}$ em mulheres. A condição geralmente é inofensiva, apesar de alguns pacientes também terem hipercalcúria e cerca de 25% tenderem à formação de cálculos. É transmitida de maneira autossômica recessiva e os heterozigotos tendem a ter concentrações plasmáticas intermediárias de urato. Foram demonstradas mutações no gene causadas por um trocador de urato-ânion, encontrado na membrana luminal das células tubulares proximais e responsável pela maior parte da reabsorção de urato em rins normais.

Defeitos tubulares generalizados (síndrome de Fanconi)

Efeitos tubulares renais generalizados tendem a ocorrer junto com uma síndrome distinta conhecida como síndrome de Fanconi renal (que não deve ser confundida com a anemia de Fanconi, uma forma de anemia aplástica congênita ou síndrome de Fanconi-Bickel, um distúrbio raro do metabolismo de carboidrato). Ocorre falha na reabsorção tubular líquida proximal de glicose, aminoácidos, fosfato e bicarbonato, com consequente glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria e acidose, junto com o desenvolvimento de doença óssea metabólica resistente à vitamina D. Podem também ocorrer maiores perdas urinárias de água e outras substâncias, por exemplo sódio, potássio, cálcio, magnésio, urato e proteínas de baixo peso molecular. O mecanismo exato pelo qual ocorre a síndrome de Fanconi não é claro e pode haver disfunção tubular distal, assim como proximal.

As causas da síndrome de Fanconi renal podem ser divididas de forma ampla em herdadas e adquiridas e são listadas no [Quadro 9.2](#). A causa mais comum dessa síndrome em crianças é a cistinose, um distúrbio autossômico recessivo do transporte de cistina através das membranas lisossomais. O gene responsável (*CTNS*) localiza-se no cromossomo 17p13 e codifica uma proteína membrana lisossomal, a cistinosina. Há acúmulo de cistina nos lisossomos da maioria dos tecidos, incluindo os rins, e na forma infantil da doença, a síndrome de Fanconi progride para causar dano glomerular e insuficiência renal durante a infância. A cistinose geralmente é tratada com cisteamina, que está concentrada dentro dos lisossomos e reage com a cistina para formar cisteína e o complexo cisteína-cisteamina. Estes são capazes de cruzar a membrana lisossomal por meio de diferentes transportadores. Quando administrada regularmente, a cisteamina reduz a carga de cisteína nos lisossomos, conserva a função renal e melhora o crescimento. A adequação do tratamento pode ser avaliada medindo o conteúdo de cistina dos leucócitos. Se a função renal se torna significativamente comprometida, transplante é particularmente útil, uma vez que o rim transplantado não tem defeito genético.

QUADRO 9.2

Algumas causas da síndrome de Fanconi renal

Herdadas

- Idiopática
- Síndrome oculocerebrorenal (Lowe)

- Associada à doença metabólica herdada:
 - Cistinose
 - Intolerância à frutose
 - Galactosemia
 - Doença do armazenamento de glicogênio tipo I
 - Tirosinemia
 - Doença de Wilson

Adquiridas

- Toxinas exógenas
 - Metais pesados: chumbo, cádmio, mercúrio, cobre
 - Fármacos (p. ex., tetraciclina que foi armazenada por muito tempo, gentamicina, ifosfamida, tenofovir)
- Paraproteïnemia
- Amiloidose

Existe também uma forma de cistinose de início adulto em que não ocorre síndrome de Fanconi ou comprometimento glomerular, e uma forma intermediária que se apresenta durante a adolescência e eventualmente leva à insuficiência renal.

Outras doenças metabólicas herdadas associadas à síndrome de Fanconi estão listadas no [Quadro 9.2](#). Há também uma forma idiopática herdada, mas esta constitui um diagnóstico de exclusão. É interessante que nas doenças metabólicas herdadas para as quais existe um tratamento específico (p. ex., evitar lactose e galactose na galactosaemia), a síndrome de Fanconi resolve-se com tratamento, presumivelmente devido à queda na concentração de um metabólito tóxico.

Embora as doenças herdadas associadas à síndrome de Fanconi tendam a se apresentar na infância, as formas adquiridas tendem a ocorrer em adultos. Estas também podem ser reversíveis se for possível interromper a exposição ao agente causador.

As características clínicas da síndrome de Fanconi tendem a ser pouco específicas e incluem poliúria, polidipsia, desidratação, hipopotassemia e acidose, com crescimento prejudicado e raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos.

O tratamento é primariamente direcionado à causa de base, mas as perdas renais inapropriadas precisam ser repostas (p. ex., com fluidos, bicarbonato e potássio) e a doença óssea tratada com reposição fosfato e vitamina D.

CÁLCULOS RENAIIS

Introdução

A formação de cálculos no trato urinário (urolitíase) é descrita desde os tempos antigos, mas, no passado, os cálculos do trato urinário inferior, particularmente aqueles que surgem na bexiga, pareciam ser mais frequentes, causando o entusiasmo cirúrgico em “cortar a pedra”. Em populações industrializadas, relativamente afluentes, a frequência da formação de cálculos renais (nefrolitíase) aumentou, enquanto a formação de cálculos da bexiga quase desapareceu à medida que diminuía a prevalência da desnutrição e infecção.

No entanto, embora se reconheça que a frequência da nefrolitíase está aumentando no mundo desenvolvido, a incidência e os números precisos da prevalência não foram bem estabelecidos. Apesar disso, parece que até 5% da população (possivelmente até mais) terá um evento clínico de cálculos em algum momento de suas vidas. Em décadas anteriores, a formação de cálculos era mais frequente em homens do que em mulheres, mas, nos últimos anos, a incidência se tornou quase igual. O risco de recorrências de cálculos em 10 anos pode chegar a 70% após um primeiro episódio, portanto a investigação e o tratamento, que podem reduzir essa cifra para 25%, são vantajosos.

Os efeitos clínicos da formação de cálculos tendem a ser similares seja qual for o tipo, mas parece que existem muitos transtornos metabólicos distintos que podem dar origem a cálculos de composição característica. Os principais tipos de cálculos renais são listados na [Tabela 9.2](#) em ordem aproximada de frequência de ocorrência, e os fatores etiológicos na formação de cada um são descritos em detalhes adiante.

TABELA 9.2 Os principais tipos de cálculo renal, na ordem aproximada de frequência de ocorrência

Tipo de cálculo	Frequência (%)
Predominantemente oxalato de cálcio	60
Ácido úrico	17
Fosfato de amônio e magnésio e fosfato de cálcio (estruvita)	12
Predominantemente fosfato de cálcio	10
Cistina	1

A manifestação clínica clássica da nefrolitíase é a cólica renal ou uretérica. A dor é caracteristicamente intensa, necessitando de opiáceos para analgesia, e geralmente é acompanhada de hematúria. Alguns cálculos podem ser descobertos incidentalmente, quando são feitos raios X abdominais por uma razão não relacionada, e a passagem de minúsculos cálculos pode causar apenas um desconforto mínimo. Em geral, o dano renal intrínseco permanente raramente ocorre após um evento agudo, a não ser que uma forte infecção seja adicionada a um rim obstruído. No entanto, é maior a incidência de doença renal crônica em pacientes com história de cálculos renais e as atuais diretrizes do Reino Unido recomendam a triagem anual desses pacientes com medição de creatinina plasmática e cálculo da TFGe (Cap. 7).

Patogênese dos cálculos renais

O papel dos rins na conservação de água significa que em geral é necessário excretar urina concentrada. Tendo em vista que alguns constituintes da urina são relativamente insolúveis em água, até o ponto em que se formam soluções supersaturadas, não é surpreendente que esses constituintes algumas vezes se cristalizem para formar cálculos renais.

Certos fatores predis põem a esse processo: um fator é a desidratação crônica, que pode ocorrer em climas quentes. A excreção urinária aumentada de certos constituintes (p. ex., cálcio, urato ou oxalato) aumenta a probabilidade de ocorrer supersaturação, e a alteração do pH urinário pode afetar de maneira adversa a solubilidade de alguns solutos. Por exemplo, é maior a probabilidade de formação de cálculos de urato em urina ácida, enquanto as condições alcalinas, como podem ocorrer na infecção do trato urinário, tornam mais provável a precipitação do fosfato de cálcio. Há evidência de que microrganismos específicos precipitem uma cristalização precoce. Anormalidades anatômicas dos rins, como o rim esponjoso medular ou a obstrução da junção pelviuretérica, aumentam o risco de formação de cálculos, pelo menos em parte em decorrência de estase urinária. Há um risco 2 a 3 vezes maior de formação de cálculos em pessoas com história familiar de urolitíase. Os pacientes com sobrepeso, especialmente se tiverem resistência à insulina, têm risco maior de desenvolver cálculos de oxalato de cálcio e de ácido úrico, em parte devido à excreção excessiva de constituintes dietéticos na urina e em parte pela produção de uma urina persistentemente ácida.

Esses fatores são contrapostos pela presença, na urina, de inibidores de cristalização (p. ex., magnésio, pirofosfato, citrato e certas glicoproteínas), de modo que a formação de cristais na urina geralmente é mais lenta do que nas soluções salinas simples.

Cada um dos tipos de cálculos listada na [Tabela 9.2](#) será agora considerado em mais detalhes.

Cálculos de cálcio

Cálculos contendo cálcio formam a maioria dos cálculos renais e podem consistir em oxalato de cálcio, fosfato de cálcio ou uma mistura dos dois. Hiperocalcemia, com ou sem hiperparatireoidismo, provavelmente estará envolvida na formação de cálculos puros de oxalato de cálcio, enquanto os cálculos de fosfato de cálcio puros sugerem hiperparatireoidismo ou urina persistentemente alcalina.

Hiperparatireoidismo. A hiperparatireoidismo está presente em cerca de 30% dos pacientes com cálculos contendo cálcio, embora a exata prevalência dependa da população estudada e o limite superior aceito para a variação de referência (da ordem de 7,5 mmol/24h, ou 300mg/24h, para homens e 6,25 mmol/24h, ou 260mg/24h, para mulheres ou 0,1 mmol/kg, ou 4mg/kg, de peso corporal/24h).

Uma minoria dos formadores de cálculos hiperparatireoidismos também tem hiperparatireoidismo, e assim é importante estabelecer uma causa para isso; e mais provavelmente ela se deve a hiperparatireoidismo primário. O tratamento é o da causa de base.

A hiperparatireoidismo normocalcêmica pode ser amplamente dividida em quatro grupos: reabsorção esquelética, dietética, absorptiva e hiperparatireoidismo de extravasamento renal. A reabsorção esquelética e, conseqüentemente, a excreção urinária de cálcio podem ser observadas em pacientes após prolongada imobilização, doença de Paget do osso ou atividade excessiva de glicocorticoide, inclusive terapia crônica com esteroides. A hiperparatireoidismo dietética pura é rara, mas o alto consumo de produtos lácteos, suplementos combinados de cálcio e vitamina D ou sal tende a aumentar a excreção urinária de cálcio.

A absorção intestinal aumentada de cálcio é responsável por cerca de 50% dos sujeitos com hiperparatireoidismo normocalcêmica. O mecanismo não é bem compreendido, mas há alguma evidência de maior sensibilidade de órgão terminal à vitamina D, resultando na absorção de uma fração maior de cálcio dietético do que em sujeitos normais. As concentrações plasmáticas de hormônio da paratireoide (PTH) podem estar diminuídas.

A hiperparatireoidismo do extravasamento renal pode ser observada na acidose tubular renal, no rim esponjoso medular, na terapia crônica com diuréticos de alça e nas síndromes tubulares proximais, como a doença de Dent, porém com mais frequência é idiopática, sendo responsável por 25% dos sujeitos hiperparatireoidismos. Alguns pacientes podem ter um defeito não reconhecido de reabsorção óssea; de fato, nem sempre é possível determinar se o distúrbio primário é de origem renal ou óssea. Os pacientes podem ser diferenciados daqueles com hiperparatireoidismo absorptiva por um teste de carga de cálcio: a

excreção de cálcio é alta após a administração de carga em ambos os grupos, mas permanece acima de 0,23 mmol/mmol de creatinina após jejum em pacientes com extravasamento renal de cálcio (Apêndice 6.1). O PTH plasmático em geral está ligeiramente aumentado em resposta à perda crônica de cálcio, embora qualquer aumento seja mais comumente decorrente da deficiência vitamina D. O tratamento com diuréticos do tipo tiazídicos reduz tanto a excreção de cálcio quanto as concentrações plasmáticas de PTH, além de reduzir o risco de osteoporose.

O tratamento dos pacientes com hipercalcúria e/ou cálcio contendo cálculos inclui aumentar a ingestão de líquidos para alcançar volumes urinários diários de 2 a 3 L, corrigindo fatores dietéticos, como a excessiva ingestão de sal, proteína, açúcar e caloria, assim como evitar suplementos combinados de cálcio e vitamina D. Uma dieta com baixo teor de sódio eleva tanto a reabsorção de sódio quanto a de cálcio nos túbulos proximais e assim diminui a excreção urinária (o cálcio é reabsorvido passivamente ao longo do gradiente de concentração produzido pela reabsorção ativa de sódio e água). A restrição de proteína animal reduz a carga ácida dietética e, portanto, a perda óssea de cálcio. A restrição de consumo de sacarose e frutose parece reduzir a excreção urinária de cálcio, e pode ajudar na perda de peso, o que reduz o risco de recorrência de cálculos. A restrição formal de cálcio não é mais recomendada devido ao risco de osteoporose assim como de elevação paradoxal do risco dos cálculos decorrentes da maior absorção de oxalato livre no intestino (o oxalato de cálcio é mal absorvido). Os sujeitos devem ser aconselhados a consumir uma quantidade “normal” de cálcio ao dia de cerca de 1.000 mg. No entanto, os suplementos de cálcio, especialmente se tomados entre as refeições, devem ser evitados, pois estão associados a maior formação de cálculos. Os diuréticos do tipo tiazídicos, como clortalidona ou indapamida, reduzem especificamente a excreção renal de cálcio e são particularmente bem-sucedidos em pacientes com hipercalcúria de extravasamento renal. Aqueles com hipercalcúria absorviva podem-se tornar refratários ao tratamento e necessitam de uma “folga de tiazídicos” ocasional. A resposta ao tratamento deve ser monitorada medindo-se a excreção urinária de cálcio. Os efeitos colaterais bioquímicos, incluindo hipopotassemia, hiperuricemia, hipercalcemia e hiperglicemia, são relativamente comuns e devem ser pesquisados rotineiramente. Os suplementos de citrato de potássio devem ser adicionados, especialmente se a excreção urinária de citrato estiver abaixo da variação média e o pH urinário for regularmente abaixo de 6,5, ou se houver hipopotassemia. O tratamento excessivo com citrato de potássio, que resulta na produção de urina alcalina, aumenta o risco de formação de cálculo de fosfato de cálcio e deve ser evitado. Os pacientes com acidose tubular renal distal podem mostrar uma queda suficiente na excreção urinária de cálcio em resposta ao citrato de potássio isoladamente para evitar o tratamento com diuréticos tiazídicos. Esse grupo inclui os pacientes com uma forma parcial do distúrbio em que o pH plasmático é normal sob condições basais, mas a urina não pode ser acidificada quando testada formalmente.

Hiperoxalúria. Agora que o oxalato pode ser medido de maneira confiável na urina, tornou-se aparente que a hiperoxalúria contribui tanto para a formação de cálculos de oxalato de cálcio quanto a hipercalcúria, se não mais. Um aumento relativamente pequeno na excreção urinária de oxalato acima do normal pode ocasionar um efeito acentuado sobre o risco de recorrência de cálculos. Na maioria dos casos, a hiperoxalúria resulta da excessiva ingestão dietética ou da absorção intestinal aumentada de oxalato; as duas raras hiperoxalúrias primárias são descritas a seguir.

O limite superior de referência para a excreção urinária de oxalato é da ordem de 400 a 500 $\mu\text{mol}/24\text{h}$. O excesso dietético de alimentos contendo oxalato pode aumentar a excreção para 700 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ ou até acima disso, particularmente se o conteúdo de cálcio dietético for baixo.

A absorção intestinal aumentada de oxalato pode ocorrer na síndrome do intestino curto e má absorção, de qualquer causa (hiperoxalúria entérica). Ácidos graxos não absorvidos no lúmen intestinal combinam-se com cálcio, reduzindo o cálcio disponível para a formação de oxalato de cálcio. Isto deixa quantidades maiores que as usuais de oxalato na forma livre, que pode ser facilmente absorvida. Além disso, a exposição da mucosa colônica a substâncias, como ácidos graxos e sais biliares, que têm propriedades detergentes, pode aumentar sua permeabilidade ao oxalato e elevar mais a quantidade absorvida.

A hiperoxalúria primária é uma doença metabólica herdada rara que deve ser considerada se ocorrer nefrolitíase durante a infância (embora alguns indivíduos afetados não a apresentem até a vida adulta). Ocorre maior síntese de oxalato, com conseqüente aumento de sua excreção urinária, junto com a elevação de alguns outros ácidos orgânicos. O padrão da acidúria orgânica acompanhante permitiu a classificação em dois tipos. Na hiperoxalúria primária tipo 1, são excretadas excessivas quantidades de ácidos glicóxico e glicólico, enquanto no tipo 2, mais raro, a excreção desses ácidos é normal, mas a de ácido L-glicérico está aumentada. O defeito bioquímico no tipo 1 é uma deficiência da enzima peroxissomal alanina:glicoxilato aminotransferase. No tipo 2, o defeito está em uma enzima citosólica, D-glicerato desidrogenase/glicoxilato redutase. A herança de ambos os tipos é autossômica recessiva. No tipo 1, a excreção de oxalato em 24 horas é da ordem de 1,5 a 3 mmol; pode ser mais baixa no tipo 2, que pode ter um curso clínico menos grave. Além da formação de cálculos renais, há também uma nefropatia tubulointersticial que progride para doença renal crônica. As concentrações plasmáticas de oxalato começam a subir quando a depuração renal diminui, levando, eventualmente, a uma ampla deposição tecidual de oxalato (p. ex., no

miocárdio, na retina e nas membranas sinoviais). Contudo, a condição parece exibir marcada heterogeneidade clínica e bioquímica.

Outras causas de hiperoxalúria incluem ingestão de etilenoglicol, que é rapidamente convertido em glicolato e pode levar à formação de cristais de oxalato de cálcio nos túbulos renais, ingestão excessiva de vitamina C, que pode levar à maior formação de oxalato em alguns indivíduos, e infecção crônica por *Aspergillus*. A piridoxina é um cofator para a enzima alanina:glioxilato aminotransferase, e a deficiência resulta em leve hiperoxalúria que responde a doses de reposição fisiológica. Uma síndrome de “leve hiperoxalúria metabólica” também foi descrita em adultos, que responde a doses farmacológicas de piridoxina.

O tratamento dos formadores de cálculos de oxalato cálcio inclui maior ingestão de líquidos, restrição dietética de oxalato (Quadro 9.3) e citrato de potássio oral, se a excreção urinária de citrato estiver abaixo da variação média ou se o pH estiver consistentemente abaixo de 6,5. Se não houver hipercalcúria, pode-se tomar suplementos orais de cálcio à hora das refeições para diminuir a absorção intestinal de oxalato. A dose inicial é de 500 mg equivalentes de cálcio por dia, pode ser aumentada para 10 g/dia em pacientes com má absorção grave e deverá ser titulada contra a excreção urinária de cálcio e oxalato. A piridoxina reduz a excreção urinária de oxalato em alguns indivíduos: a dose inicial deve ser de 10 mg/dia aumentando até um máximo de 500 mg. A colestiramina pode ser usada como último recurso para ligar o oxalato intestinal, porém, muitas vezes, é mal tolerada.

QUADRO 9.3

Alimentos ricos em oxalato disponíveis

- Chá (especialmente o preto)
- OvomaltineTM
- Fármacos ricos em vitamina C (convertidos em oxalato)
- Espinafre
- Ruibarbo
- Nozes
- Morangos
- Framboesas
- Chocolate
- Leguminosas
- Beterraba

Outros fatores na formação de cálculos de cálcio. Embora o próprio ácido úrico possa formar cálculos renais (veja adiante), a hiperuricosúria pode também contribuir para a formação de cálculos de cálcio. Isto pode-se dar por meio de nucleação heterogênea após a cristalização de ácido úrico ou outros mecanismos, e esta continua a ser uma área controversa. A restrição dietética de proteínas e purinas e/ou o uso de alopurinol pode corrigir a hiperuricosúria e reduzir o risco de recorrência.

O citrato é um reconhecido inibidor da formação de cálculos de cálcio, e alguns formadores de cálculo têm baixas concentrações urinárias de citrato como única anormalidade bioquímica. Isto é particularmente dessa forma em pacientes com acidose tubular renal distal, os quais já estão em alto risco de formação de cálculos de fosfato de cálcio por falha em acidificar a urina adequadamente. A suplementação com citrato de potássio é eficaz, mas deve ser usada com cuidado em pacientes com comprometimento renal ou hiperpotassemia. O citrato de sódio deve ser evitado, uma vez que pode aumentar a excreção urinária de cálcio.

O magnésio também é um reconhecido inibidor de cálculos. Embora a suplementação com magnésio não tenha demonstrado redução do risco de cálculos, pode ser válido tentar se estiver presente uma definida hipomagnesúria.

A urina normal também contém uma variedade de inibidores de formação de cálculos baseados em proteína, e é bem possível que a descoberta de deficiências ou defeitos nesses sejam a causa de alguns tipos de cálculos no futuro. Por exemplo, verificou-se que uma variante genética de uromodulina (glicoproteína de Tamm-Horsfall) tem propriedades promotoras de cálculos, enquanto se acredita que o tipo normal inibe a formação de cálculos.

Cálculos relacionados à infecção

Os cálculos relacionados à infecção (fosfato triplo) são compostos predominantemente de fosfato amônio de magnésio (estruvita), com quantidades variáveis de fosfato de cálcio como carbonato apatita. Eles se formam na presença de altas concentrações urinárias de amônia, bicarbonato e carbonato, o que essencialmente significa que eles só se formam quando a urina está infectada com bactéria que divide ureia (p. ex., *Proteus*, *Klebsiella* e *Pseudomonas* spp.). Por essa razão, e em contraste com outros tipos de cálculos, eles ocorrem mais frequentemente em mulheres e em outras pessoas com predisposição para infecção do trato urinário, como naquelas com cateter de demora ou lesão espinal. Também ocorrem ocasionalmente em

outros formadores de cálculos. A apresentação clínica geralmente é insidiosa, uma vez que tendem a formar cálculos coraliformes que podem causar a deterioração silenciosa da função renal. O tratamento inclui a correção de qualquer causa de base, se possível, e o rápido acesso a antibióticos apropriados para a sensibilidade conhecida de organismos cultivados previamente. Os pacientes podem manter um suprimento de antibióticos em casa ou até se submeterem a profilaxia contínua. A esterilização completa da urina é possível somente se os cálculos forem erradicados.

Cálculos de ácido úrico

A hiperuricemia e a gota são discutidas no [Capítulo 32](#). Em pessoas saudáveis, a quantidade de ácido úrico excretado na urina depende, entre outras coisas, do conteúdo de purina da dieta. Isto torna a definição da variação de referência muito difícil, particularmente pois até em taxas “normais” de excreção de 3,6 a 4,8 mmol/24h (ou 600 a 800mg/24h), a urina está supersaturada com ácido úrico e, ainda assim, a maioria das pessoas não forma cálculos de ácido úrico. Os cálculos podem-se formar em pacientes com hiperuricemia de qualquer causa, assim como naquelas com hipouricemia renal devido a um defeito genético isolado ou como parte da síndrome de Fanconi.

A maioria dos pacientes com cálculos de ácido úrico tem concentrações plasmáticas de urato e excreção urinária de urato normais, mas produz urina concentrada com pH consistentemente baixo (abaixo de 5,5). Os pacientes com ileostomia estão em risco particularmente alto devido à perda de bicarbonato e água pelo estoma. A solubilidade do urato diminui nitidamente abaixo de seu ponto isoelétrico (pI) de 5,75. Isto oferece uma intervenção terapêutica útil, já que se for usado álcali para manter o pH da urina em 6,5 a 7, os cálculos podem ser redissolvidos, prevenindo-se mais formação, ainda que haja algum grau de hiperuricosúria. A alcalinização mais pronunciada da urina deve ser evitada, pois aumenta o risco de deposição de fosfato de cálcio. Sujeitos bem-motivados podem titular sua dose de álcali (geralmente citrato de potássio) testando sua própria urina com papel de pH. Os pacientes com hiperuricosúria grave podem precisar de alopurinol para prevenir a formação de cálculos e serem aconselhados a restringir a ingestão dietética de purina.

Cálculos de cistina

Estes já foram discutidos na seção sobre cistinúria, anteriormente.

Raridades diversas

Algumas vezes, cálculos renais submetidos à análise podem não se enquadrar em uma das categorias discutidas anteriormente. Alguns cálculos podem ser totalmente não relacionados ao trato renal (distúrbios factícios), enquanto outros podem ser provenientes do trato renal, mas podem não ser verdadeiros cálculos (p. ex., coágulos sanguíneos, papilas descamadas, suturas encrostadas). Contudo, existem algumas outras doenças metabólicas herdadas que resultam na formação de cálculos de composição incomum.

Na xantinúria hereditária, há deficiência de xantina oxidase, com conseqüente substituição de ácido úrico na urina por xantina e hipoxantina. Em cerca de dois terços das pessoas afetadas isto continua ser uma anormalidade metabólica assintomática, geralmente detectada devido a concentrações plasmáticas muito baixas de urato, mas o terço remanescente dos cálculos de xantina se forma no trato renal. Pode também haver miopatia ou artrite associada.

Um subtipo até mais raro de xantinúria foi descrito, em que há deficiência de xantina oxidase junto com a de sulfito oxidase, mas aqui a principal preocupação clínica é o envolvimento neurológico.

Os cálculos de xantina também foram descritos em pacientes com concentrações plasmáticas normais de urato que claramente não têm deficiência de xantina oxidase. Sua causa é desconhecida.

Outro distúrbio herdado raro do metabolismo de purina associado à formação de cálculos renais é a deficiência de adenina fosforribosil transferase (APRT). Essa enzima está envolvida na via de recuperação da base de purina adenina, e sua deficiência resulta em maior excreção urinária de 2,8-di-hidroxiadenina. Isso leva à formação de cálculos na maioria dos homozigotos, embora até 15% permaneçam clinicamente livres de cálculos. Vale notar que muitos dos testes químicos usados para ácido úrico também resultam em uma reação positiva com 2,8-di-hidroxiadenina. Em crianças, o achado de cálculos de ácido úrico com o uso de testes químicos deve, portanto, ser mais investigado empregando uma técnica mais específica.

Muito raramente, os cálculos podem ser compostos inteiramente de matriz de glicoproteína ou compostos estranhos, como triantenero, silicato ou indinavir, que são todos excretados pelos rins.

Investigação dos formadores de cálculos

Todos os formadores de cálculos devem, pelo menos, ser submetidos a uma triagem mínima básica incluindo creatinina, potássio, bicarbonato, urato e cálcio séricos com uma coleta de urina de 24h para medição de volume, cálcio e oxalato. A

avaliação deve ocorrer pelo menos seis semanas após cirurgia ou litotripsia para evitar contaminação da urina. Nos pacientes com cálculos recorrentes, com uma história familiar forte ou com menos de 25 anos de idade a investigação deve ser mais extensa, conforme delineado no [Quadro 9.4](#). O uso de frascos contendo ácido para a coleta de urina é controverso por causa de preocupações com a saúde do paciente, mas há risco de precipitação de oxalato e de fosfato de cálcio antes da análise se a amostra não for adequadamente acidificada. É muito difícil redissolver os cristais, mesmo que a coleta de urina seja acidificada ao recebimento no laboratório. A estimativa acurada do urato requer uma coleta não acidificada.

QUADRO 9.4

Investigações bioquímicas nos formadores de cálculos

Plasma

- Sódio e potássio
- Creatinina
- Bicarbonato
- Cálcio e albumina
- Fosfato
- Urato
- PTH (se for hipercalcêmico)

Exame de urina

- pH (deve ser muito fresca)
- Microbiologia (se houver suspeita de infecção)
- Aminoácidos
- Albumina

Urina de 24 h*

- Volume – [$>2,5$ L]
- Cálcio (de preferência acidificado) – [<6 mmol (ou 240mg)/24 h em mulheres, <7 mmol (ou 280mg)/24 h em homens]
- Oxalato (de preferência acidificada) - [<400 μ mol/24 h]
- Urato (não acidificado) – [<4 mmol (ou 110mg)/24 h]
- Citrato – [>3 mmol/24 h]
- Sódio – [<150 mmol (mEq)/24 h]
- Ureia – [<400 mmol (ou 24g)/24 h]
- Magnésio – [> 3 mmol (ou 73mg)/24 h]
- Creatinina – verificar a adequação da coleta* Valores-alvo do tratamento para urina de 24 h.

Ocorre acentuada variação biológica na excreção de cálcio e oxalato, em parte devido à dieta, portanto devem ser solicitadas pelo menos duas estimativas com intervalo de uma semana antes de ser iniciado qualquer tratamento. O exame de urina para albumina detectará a maioria dos pacientes com distúrbios tubulares proximais, e pode ser confirmado por estimativa de proteína de baixo peso molecular. A albumina urinária também aumentará, se houver dano renal intrínseco ou o paciente tiver doença calculosa ativa.

A análise dos cálculos disponíveis pode ser altamente informativa, ainda que nem todos os profissionais da área concordem. Pesquisas externas de garantia de qualidade no Reino Unido demonstraram que algumas análises de cálculos geralmente não são bem feitas, em especial se o método usado for o qualitativo. A espectroscopia infravermelha é o padrão-ouro, mas se não estiver disponível, as técnicas químicas quantitativas são adequadas. O conhecimento do(s) constituinte(s) do cálculo obviamente direciona mais a investigação bioquímica e o monitoramento. Também é importante continuar a analisar os cálculos se houver recorrência – podem ocorrer alterações nos constituintes que exigem modificação da conduta.

Tratamento

O tratamento dos tipos específicos de cálculos foi coberto nas seções relevantes. Todos os pacientes também se beneficiarão com a recomendação geral sobre a dieta, incluindo aqueles com fatores de risco não identificáveis. A adequada ingestão de líquidos é o mais importante, com vistas a alcançar volumes diários de urina de pelo menos dois litros, mas, de preferência, três. Os períodos de desidratação, como durante atividades esportivas, devem ser evitados. A maioria dos pacientes pode ser instruída a aumentar a ingestão de líquidos para manter uma urina pálida, cor de palha. A redução da ingestão de sal, carboidrato refinado e proteína animal demonstrou ter maior efeito sobre o risco de cálculos do que a restrição de cálcio. De fato, o quartil da população com ingestão de cálcio mais baixa está em maior risco de formação de cálculos do que o quartil com ingestão mais alta, por causa da hiperoxalúria recíproca. A restrição de cálcio, portanto, não é mais recomendada. A redução da ingestão de oxalato ([Quadro 9.3](#)) contribuirá para reduzir o produto de oxalato de cálcio na urina. Porém, em pessoas saudáveis sob outros aspectos, mais de 80% do oxalato urinário é produzido por via endógena. O chá é particularmente rico em oxalato, especialmente se tomado sem leite (o cálcio precipita o oxalato), e deve ser evitado. A

excreção de citrato pelos rins pode ser aumentada pelos suplementos orais de citrato de potássio, suco de laranja ou água mineral rica em bicarbonato. Infecções do trato urinário devem ser imediatamente tratadas e de maneira adequada: a confirmação laboratorial da erradicação bacteriana é recomendada. Pode ser necessária profilaxia a longo prazo com antibióticos.

CONCLUSÃO

Os distúrbios primários dos túbulos renais não são comuns, mas investigações bioquímicas são importantes tanto para o seu diagnóstico quanto em seu monitoramento.

A patogênese da formação de cálculos renais ainda não é totalmente compreendida, mas sabe-se o suficiente para que seja adotada uma abordagem lógica na investigação bioquímica dos formadores de cálculos. Isto é algo que provavelmente não foi feito uniformemente no passado.

AGRADECIMENTO

Gostaríamos de agradecer a Stephen K. Bangert, que foi coautor deste capítulo em edições anteriores do livro.

Leitura complementar

Faerber GJ. Pediatric urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2001;11:385-9.

Revisão detalhada da pesquisa clínica em crianças.

Johri N, Cooper B, Robertson W et al. An update e practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c159-71.

Uma revisão útil e recente com extensas referências.

Pak CYC. Nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(4).

Todo o volume desse mês é dedicado a revisões sobre cálculos renais, incluindo os da infância.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed New York: McGraw- Hill; 2001.

Como sempre, o trabalho definitivo de referência sobre doenças metabólicas herdadas. Também há uma versão regularmente atualizada disponível online.

Unwin RJ, Capasso G. The renal tubular acidoses. *J R Soc Med* 2001;94:221

Uma revisão de fácil compreensão da fisiologia, da patologia, do diagnóstico e do tratamento das acidoses tubulares renais.

APÊNDICE 9.1 DIAGNÓSTICO DA ACIDOSE TUBULAR RENAL

Uma variedade de testes provocativos de acidificação urinária é usada na investigação das ATRs, mas se estes são capazes de diagnosticar firmemente o tipo de defeito é algo que ainda precisa ser estabelecido.

Em geral, a acidose metabólica hiperclorêmica que não é explicada pela perda de bicarbonato do trato intestinal deve levantar a suspeita de um defeito de acidificação urinária. O potássio plasmático pode dar um indício quanto ao tipo (alto no tipo 4, baixo nos tipos 1 e 2). A presença de outras características da síndrome de Fanconi renal sugere ATR tipo 2. A quantidade de bicarbonato necessária para corrigir a acidose também dá uma indicação do tipo de ATR (o tipo 1 que responde mais prontamente e o tipo 2 menos prontamente). No entanto, pode ser necessário confirmar o diagnóstico usando um dos dois testes a seguir:

Teste de acidificação urinária

Este pode ser usado para confirmar o diagnóstico de ATR distal. O teste não é necessário se o pH de uma amostra de urina coletada após uma noite de jejum for abaixo de 5,5 ou se for acima de 5,5 em um paciente confirmado como acidótico em estado de jejum. Se não for este o caso, administra-se cloreto de amônio ao paciente na dose de 100 mg/kg de peso corporal. Formulações especiais estão disponíveis para minimizar os efeitos colaterais gastrintestinais. O pH urinário é então medido nas amostras frescas de urina de hora em hora durante 8 horas.

Em sujeitos normais, o pH urinário deve chegar a menos de 5,5 em pelo menos uma amostra. Na acidose tubular renal distal isto não ocorre, e o pH urinário geralmente permanece acima de 6,5.

O cloreto de amônio não deve ser usado em pacientes com doença hepática, nos quais o cloreto de cálcio pode ser usado como um agente acidificante alternativo (1 mmol/kg de peso corporal). O cloreto de amônio é desagradável de ser ingerido e testes alternativos têm sido procurados, por exemplo o teste de fludrocortisona-furosemida. O princípio deste último teste é aumentar a liberação de sódio para os túbulos renais distais no momento em que a reabsorção de sódio e, portanto, da excreção de íons hidrogênio é estimulada ao máximo por um mineralocorticoide. Uma mg de fludrocortisona é administrada oralmente uma hora antes da furosemida 40 mg, também oral. Amostras de urina são coletadas a cada 30 minutos por até 6 horas ou até se alcançar um pH urinário abaixo de 5,5. Porém, podem ocorrer tanto falso-positivos como falso-negativos e a carga de cloreto de amônio permanece como o teste definitivo.

Excreção fracionada de bicarbonato

Este teste pode ser usado para confirmar o diagnóstico de ATR proximal, enquanto o bicarbonato plasmático do paciente se mantiver acima de 20 mmol/L (ou mEq/L).

Amostras plasmáticas e urinárias são obtidas e as concentrações de creatinina e bicarbonato são medidas em cada uma. A excreção fracionada de bicarbonato é então calculada:

$$\frac{\text{urina [bicarbonato]}/\text{plasma [bicarbonato]}}{\text{urina [creatinina]}/\text{plasma [creatinina]}} \times 100\%$$

Em pacientes com ATR proximal, a excreção fracionada está acima de 10% a 15%, enquanto na maioria dos pacientes com ATR distal ela é abaixo de 10%.

Bioquímica Clínica da Nutrição

Ruth M. Ayling

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

NECESSIDADES NUTRICIONAIS

A ingestão “correta”

Energia

Proteínas

Micronutrientes

Vitaminas

Fibras

AVALIAÇÃO DO *STATUS* NUTRICIONAL

Geral

Técnicas laboratoriais

Avaliação laboratorial de nutrientes individuais

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

Os alimentos são essenciais para a vida humana. Nos extremos, a falta leva à fome e o excesso leva à obesidade, cada um com seus efeitos associados sobre a morbidade e mortalidade. Entre esses extremos, pessoas diferentes ao redor do mundo seguem, aparentemente, dietas muito diferentes, sem diferenças óbvias em sua saúde diária. Parece que, a longo prazo, a composição da dieta tem um efeito sobre a incidência de certas doenças (p. ex., doença cardíaca isquêmica e certos tipos de câncer), mas, geralmente, essas associações são difíceis de serem demonstradas, devido aos muitos fatores confundíveis envolvidos. No entanto, isso não impede que opiniões bastante firmes sejam formuladas e divulgadas sobre o que é e o que não é “boa nutrição”, com base em uma variedade de influências, desde as ciências básicas até a religião.

A bioquímica tem um papel claro no estabelecimento do modo como o organismo utiliza vários nutrientes, o que tem sido importante na definição de certos estados de deficiência. A bioquímica clínica ainda é importante para diagnosticar deficiências de certos nutrientes específicos, mas ainda não está claro se há um marcador bioquímico global do *status* nutricional. Este capítulo começa com uma consideração sobre os vários nutrientes, incluindo os efeitos de suas deficiências e excessos, e então discute avaliação nutricional. O capítulo seguinte discute as alterações nutricionais e seu controle, tanto do ponto de vista da nutrição como um fator etiológico da doença e como alterações que não são primariamente nutricionais, mas para as quais a modificação da dieta ou o suporte nutricional podem ser importantes no tratamento.

NECESSIDADES NUTRICIONAIS

A ingestão “correta”

Parte da explicação do fato de que, aparentemente, dietas muito diferentes podem manter a vida igualmente bem, é o conceito de que alimentos individuais, na verdade, apresentam diferentes combinações de certos nutrientes básicos, sendo o suprimento de tais nutrientes, de fato, importante, em vez de sua origem. Contudo, mesmo quando nutrientes individuais são considerados, a definição de ingestão “correta” é problemática, uma vez que se pode considerar qualquer um dos seguintes: a ingestão que evita manifestações clínicas de deficiência; a ingestão que mantém uma dada concentração circulante ou estoque tecidual do nutriente; a ingestão que cura sintomas ou sinais de deficiência clínica; a ingestão que mantém um equilíbrio entre ingestão e consumo ou perda ao longo de um período definido, ou qualquer uma de uma variedade de outras definições. Mesmo quando uma medição adequada pode ser determinada para um nutriente específico, há outros problemas em definir um número absoluto, visto que, para uma dada população, as necessidades vão variar entre os indivíduos (devido, por exemplo, a diferenças de idade, sexo, tamanho e composição corporal) e mesmo para um indivíduo as necessidades podem variar no curto prazo (devido, por exemplo, a gravidez, doença ou estresse ambiental).

Dessa maneira, é difícil estimar exatamente as necessidades médias de um nutriente, e a maioria das tentativas de fazer recomendações sobre ingestão depende da definição de níveis nos quais a maior parte da população não apresente deficiência; embora seja também possível definir ingestões abaixo das quais a maioria da população vai desenvolver deficiência e, em alguns casos, há ingestões que são altas o suficiente para serem tóxicas.

Esses aspectos são abordados com mais detalhes em alguns dos textos listados em *Leitura Complementar* (adiante), e aqui não tentaremos definir ingestões ideais em termos absolutos. Alguns dos termos usados para descrever necessidades nutricionais são definidos na [Tabela 10.1](#).

TABELA 10.1 Definições e termos usados na descrição das necessidades de nutrientes

Abreviação*	Termo	Definição
DRV	Valores dietéticos de referência	Termo geral que inclui todos aqueles listados e algumas abordagens mais pragmáticas
RDI	Ingestão diária recomendada	Ingestões médias que devem satisfazer as necessidades de quase todos os membros de uma população. No Reino Unido, estes têm como base as publicações do Departamento de Saúde e Seguro Social: Ingestões Recomendadas de Nutrientes para o Reino Unido e Doses Diárias Recomendadas de alimentos e energia para grupos de pessoas no Reino Unido.
RDA	Dose diária recomendada	
EAR	Necessidade média estimada	Necessidade média de uma população: cerca de metade precisa de mais e metade precisa de menos
RNI	Ingestão de referência do nutriente	Ingestões de dois desvios padrões acima (RNI) e abaixo (LRNI) do EAR para uma população. Assumindo que as necessidades individuais são distribuídas de maneira normal, estes limites devem definir necessidades para 95% da população
LNRI	Limite inferior da ingestão de referência do nutriente	

Adaptada do Departamento de Saúde 1991.

*Nota da Revisão Científica: optou-se por deixar as siglas em inglês por haver muitas possibilidades em português e inclusive sobreposição entre elas, o que tornaria a tradução errada.

Energia

O organismo utiliza energia para a manutenção de processos metabólicos, para a atividade física e para o crescimento. Em um indivíduo em repouso, os processos que requerem energia incluem o bombeamento ativo de íons através de membranas celulares, a termorregulação, a divisão celular e a função basal de todos os sistemas do organismo. O gasto energético do repouso parece se alterar com o aporte energético em algum nível. A atividade física, particularmente se vigorosa, pode aumentar o gasto energético significativamente, embora essa atividade física não costume ser mantida por período longo o suficiente para tornar o aumento substancial quando medido em um período de 24 horas. A produção de novos tecidos representa um investimento de energia; assim, não é uma surpresa que as necessidades energéticas, expressas em termos de peso corporal, sejam maiores em bebês e crianças pequenas, com um declínio gradual a partir da terceira década de vida.

Portanto, as necessidades energéticas de um indivíduo variam com o tamanho e a composição do corpo, sexo, idade, *status* nutricional e clima. Para as mulheres, o gasto energético é aumentado durante a gravidez e a lactação; para qualquer indivíduo, doenças ou respostas a trauma (p. ex., infecções sistêmicas, queimaduras) podem causar um aumento considerável.

Gasto e aporte energéticos nem sempre aumentam ou diminuem em paralelo. Uma deficiência mantida de aporte energético geralmente leva ao consumo de reservas corporais de energia, incluindo proteínas, assim como glicogênio e gordura. O aporte excessivo de energia (se mantido) resulta em obesidade. Ambas as condições serão abordadas no próximo capítulo.

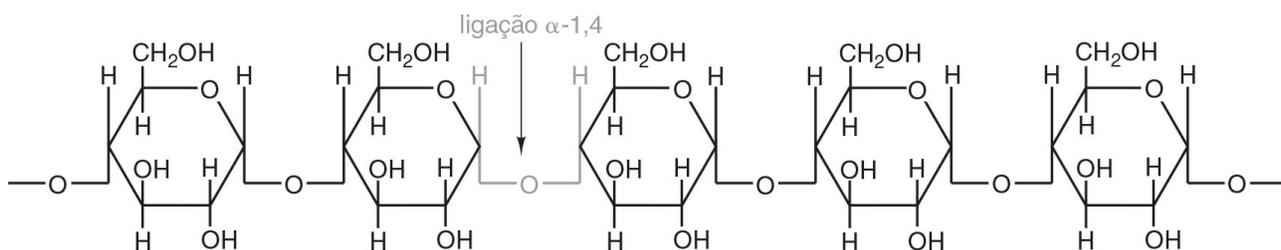
A energia da dieta é obtida principalmente a partir de uma combinação de gordura e carboidratos. Em uma dieta ocidental, cada um desses corresponde a 40 a 50% do aporte energético total; em países em desenvolvimento, no entanto, a proporção de carboidratos tende a ser maior e a de gorduras, menor. Embora a proteína da dieta seja geralmente pensada como uma fonte de materiais (aminoácidos), para a produção de proteínas endógenas, esta também pode ser usada para produção de energia (p. ex., se o aporte proteico for adequado, mas o aporte energético não proteico for baixo). O etanol também deve ser considerado uma fonte energética significativa para algumas populações; por exemplo, no Reino Unido, este corresponde a 7% do aporte energético médio (de modo interessante, em aportes de etanol mais altos – 25 a 35% do aporte energético da dieta –, parece que o etanol não é completamente utilizado como fonte de energia, embora a razão para isso não esteja clara).

Carboidratos

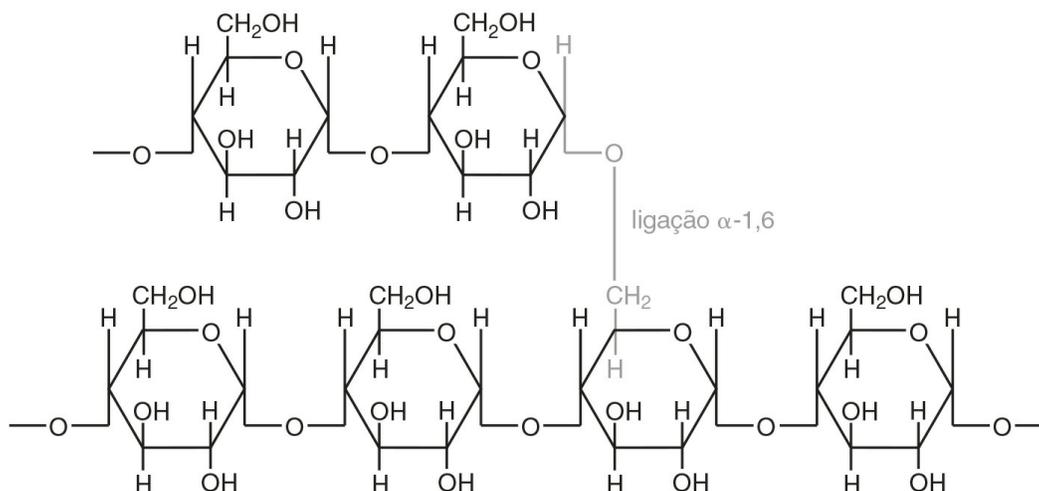
Os carboidratos da dieta fornecem 4,1 kcal/g, e a maioria é derivada de açúcares e amido. Os açúcares são principalmente os monossacarídeos glicose e os dissacarídeos sacarose, lactose e maltose. Os açúcares da dieta podem ser divididos entre aqueles que estão presentes em células intactas, como nas frutas inteiras (açúcares intrínsecos), e aqueles que são livres e prontamente absorvidos por terem sido adicionados aos alimentos, geralmente a sacarose (açúcares extrínsecos). Os açúcares do leite são geralmente considerados intrínsecos. A alta ingestão de açúcares extrínsecos está associada à prevalência aumentada de cáries dentárias. Derivados de açúcar, como os álcoois de açúcar sorbitol e xilitol, podem ser parcialmente digeridos e fornecer 2,4 kcal/g.

No Reino Unido, recomenda-se que, para os adultos, 40 a 50% do aporte energético seja obtido a partir de carboidratos, mas açúcares extrínsecos que não forem do leite não devem exceder 11% do aporte energético. Há considerável debate sobre a possibilidade de açúcares extrínsecos que não são do leite terem efeito deletério, além do risco aumentado de cáries dentárias. Se tal aporte resultar em aporte energético aumentado, então a obesidade provavelmente será um problema; no entanto, de qualquer modo, a ingestão de grandes quantidades de açúcares extrínsecos pode levar a concentrações elevadas de glicose plasmática, insulina e lipídeos, todos sendo potencialmente danosos.

Grandes quantidades de amido não são perigosas: na verdade, em países em desenvolvimento, o amido pode corresponder a 75 a 80% do aporte energético total. Amidos são polissacarídeos do tipo α -glicana, dos quais existem duas formas principais: amilose e amilopectina (Fig. 10.1). Estes são parcialmente resistentes à hidrólise durante a digestão e, portanto, não estão totalmente disponíveis como fonte de energia. Alguns outros carboidratos que não são fontes de energia, mas representam as “fibras dietéticas”, são considerados posteriormente.



Parte de uma molécula de amilose



Parte de uma molécula de amilopectina

FIGURA 10.1 ■ Estrutura molecular dos amidos. A amilose é uma cadeia linear polimérica de glicose com peso molecular de 100.000 Da ou mais e amilopectina é um polímero de glicose ramificada com um peso molecular de mais de 1 milhão de Daltons.

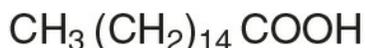
Uma deficiência de carboidratos na dieta vai levar à deficiência energética ou resultar em quantidades potencialmente lesivas de outras fontes de energia, sendo necessárias na dieta se o objetivo for manter o aporte energético. No entanto, alguns tecidos apresentam uma necessidade obrigatória de glicose como substrato energético (p. ex., cérebro e sistema nervoso [no curto prazo], eritrócitos) e, embora essa necessidade possa ser satisfeita pela gliconeogênese, algum carboidrato é necessário na dieta, caso se deseje evitar a cetose.

Gordura

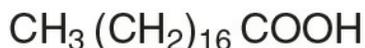
O termo “gordura” inclui uma variedade de substâncias, como os trigliceróis (triglicerídeos), fosfolipídeos e esteroides (p. ex., colesterol). Os triacilgliceróis são as gorduras mais comumente armazenadas e são, portanto, a fonte energética de gordura mais importante nos alimentos. Trata-se de uma fonte de energia relativamente concentrada, com maior conteúdo energético por unidade de peso (9,3 kcal/g) do que os carboidratos (4,1 kcal/g). Embora todos os triacilgliceróis possam agir dessa maneira, podem existir diferenças importantes na saúde, a longo prazo, dependendo da estrutura do resíduo de ácido graxo que estes contêm. As principais diferenças estão no tamanho da cadeia carbônica, na presença (e número) de qualquer insaturação e, se tais insaturações estiverem presentes, nos isômeros posicionais e geométricos presentes. Alguns exemplos dessas diferenças estão ilustrados na [Figura 10.2](#). Os efeitos do aporte excessivo de triglicerídeos são discutidos no [Capítulo 11](#), e as diferenças de absorção e metabolismo entre triglicerídeos de cadeia longa e cadeia média, no [Capítulo 12](#).

Em geral, a deficiência de gordura na dieta parece não ser um problema, visto que a maioria das gorduras necessárias ao organismo pode ser sintetizada endogenamente, quando uma alta proporção de aporte energético total é fornecido por carboidratos. No entanto, há certos ácidos graxos que parecem ser essenciais, pelo menos em pequenas quantidades. Estes são o ácido linoleico (C18:2, ω -6) (para nomenclatura, veja a [Fig. 10.2](#)) e ácido α -linolênico (C18:3, ω -3). Estes são importantes componentes dos fosfolipídeos, nos quais eles ajudam a manter a função de membranas celulares e subcelulares. Eles também estão envolvidos na regulação do transporte, quebra e eliminação do colesterol; são os precursores dos ácidos araquidônico (C20:4, ω -6), eicosapentaenoico (C20:5, ω -3) e docosa-hexaenoico (C22:6, ω -3) e são, portanto, importantes também para a síntese de prostaglandinas, tromboxanas e leucotrienos. Esses três ácidos graxos de cadeia mais longa não são ácidos graxos estritamente essenciais (AGEs), mas podem-se tornar condicionalmente essenciais no caso de deficiência de AGEs. Aporte dietético adequado dos ácidos graxos de cadeia mais longa provavelmente é também importante para o rápido crescimento do cérebro na infância, particularmente em crianças pré-maturas que crescem muito rápido.

ÁCIDOS GRAXOS SATURADOS

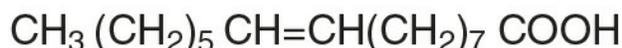


Ácido palmítico (hexadecanoico) (C16:0)

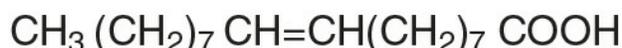


Ácido esteárico (octadecanoico) (C18:0)

ÁCIDOS GRAXOS MONOINSATURADOS



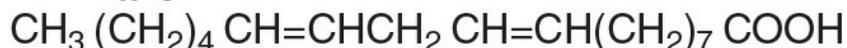
Ácido palmitoleico (Δ^9 hexadecenoico) (C16:1)



Ácido oleico (Δ^9 octadecenoico) (C18:1)

ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS

ω -6



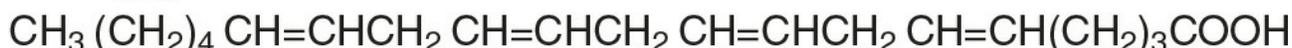
Ácido linoleico ($\Delta^{9,12}$ octadecadienoico) (C18:2)

ω -3



Ácido α linoleico ($\Delta^{9,12,15}$ octadecatrienoico) (C18:3)

ω -6



Ácido araquidônico ($\Delta^{5,8,11,14}$ eicosatetraenoico) (C20:4)

FIGURA 10.2 ■ Estrutura molecular de alguns ácidos graxos. O nome sistemático (entre parênteses) indica o número de átomos de carbono na cadeia (p. ex., octadeca = 18) e a presença e o número de alguma ligação dupla (p. ex., anoico = 0, enoico = 1, dienoico = 2, trienoico = 3 etc.). Às vezes, isso é abreviado para (Cx:y), x e y indicando os números de átomos de carbono e ligações duplas, respectivamente. Os números seguindo o símbolo Δ no nome sistemático indicam as posições das duplas ligações; por exemplo, Δ^9 indica as posições das duplas ligações entre os carbonos 9 e 10, contando o carbono do ácido carboxílico como 1. Um sistema alternativo conta a partir do carbono metílico até a primeira ligação dupla (p. ex., ω -3). A maioria das duplas ligações em ácidos graxos insaturados de ocorrência natural está na configuração *cis*, embora o processamento industrial de óleos vegetais para produzir ácidos graxos saturados (hidrogenação) também possa causar isomerização para a posição *trans*.

Os efeitos clínicos da deficiência de AGE incluem dermatites, alopecia e fígado gorduroso, mas estes são observados apenas quando os AGE fornecem menos que 1 a 2% do aporte energético dietético total. Em pacientes que recebem nutrição parenteral livre de gordura por longos períodos, aplicações cutâneas de pequenas quantidades de óleos apropriados aliviaram a deficiência bioquímica de AGEs.

Proteínas

As proteínas desempenham um papel estrutural e funcional-chave em virtualmente todos os processos do organismo, e o aporte de aminoácidos apropriados é necessário durante a renovação proteica normal, com quantidades adicionais se proteínas extras estão sendo produzidas, por exemplo, durante o crescimento, gravidez ou lactação. Este aporte geralmente é proveniente de proteínas da dieta, tanto de origem animal quanto vegetal, mas a quantidade real de proteína necessária depende do seu conteúdo de aminoácidos. As proteínas humanas contêm 20 aminoácidos (Quadro 10.1), dos quais nove são reconhecidos como essenciais (ou “indispensáveis”) para os adultos – os 11 restantes podem ser sintetizados endogenamente se a proteína da dieta for deficiente destes, mas contiver aminoácidos essenciais suficientes. Alguns aminoácidos, por exemplo, cisteína e

glutamina, embora não sejam normalmente essenciais, podem passar a ser condições como doenças severas, trauma ou queimaduras, quando a necessidade excede a habilidade do corpo de sintetizá-los. Dentre as crianças, devido à alta demanda do crescimento, o limiar para um aminoácido se tornar condicionalmente essencial é mais baixo. Apenas os L-aminoácidos são incorporados às proteínas humanas.

QUADRO 10.1

α -Aminoácidos essenciais e não essenciais encontrados nas proteínas humanas

Designações podem mudar em certas circunstâncias (p. ex., fenilalanina e metionina são necessárias para a síntese de tirosina e cisteína, respectivamente); se fenilalanina ou metionina estiverem menos disponíveis, então cada um dos outros dois se torna “condicionalmente” essencial. Outros aminoácidos (p. ex., ornitina, citrulina, taurina) existem no organismo, mas não fazem parte das proteínas

Aminoácidos essenciais

Histidina
Isoleucina
Leucina
Lisina
Metionina
Fenilalanina
Treonina
Triptofano
Valina Aminoácidos não essenciais
Alanina
Arginina
Asparagina
Ácido aspártico
Cisteína
Ácido glutâmico
Glutamina
Glicina
Prolina^a
Serina
Tirosina

^aProlina é na verdade um iminoácido, mas por convenção, foi incluído aqui.

Algumas proteínas, particularmente aquelas derivadas de fontes animais – tais como os ovos, o leite, o peixe e a carne – contêm todos os aminoácidos essenciais em quantidades suficientes para a síntese proteica e são ditas completas, ou de boa qualidade. Alimentos nos quais falta um ou mais aminoácidos contêm proteínas ditas incompletas; estas são geralmente de origem vegetal, como os grãos. Em dietas nas quais alimentos vegetais são a principal fonte de proteínas, a combinação de diferentes tipos de alimentos em quantidades apropriadas é necessária para que sejam obtidos todos os aminoácidos essenciais. No entanto, o perfil de aminoácidos de proteínas da dieta não prediz completamente as quantidades desses aminoácidos que estarão disponíveis para síntese proteica após digestão e absorção: alguns deles podem ser biologicamente indisponíveis. A lisina é particularmente importante com relação a isso, visto que seu fornecimento em muitas proteínas da dieta é relativamente baixo em comparação com as necessidades nutricionais. Esta se torna indisponível se seu amino grupo

reagir com outra molécula, porque ligações ϵ -amino não são clivadas por enzimas digestivas. Tais ligações podem ser formadas com outros aminoácidos (p. ex., as cadeias laterais carboxila dos ácidos glutâmico ou aspártico) ou com açúcares redutores (durante o cozimento ou armazenamento dos alimentos).

A deficiência proteica geralmente ocorre como parte de uma desnutrição mais generalizada e será discutida adiante. O aporte proteico excessivo na presença de doença renal acelera a deterioração da função renal (Cap. 7) e é possível que tenha efeito sobre pessoas saudáveis, por exemplo, sobre a função renal e na densidade mineral óssea.

Micronutrientes

Vitaminas e certos elementos que se apresentam apenas como traços são componentes essenciais da dieta, necessários em quantidades muito pequenas. A deficiência de micronutrientes individuais classicamente resulta em sintomas e sinais típicos, de acordo com a vitamina ou o elemento envolvido; o reconhecimento e o tratamento da deficiência de um único micronutriente são relativamente fáceis. No entanto, formas mais sutis de deficiência, particularmente de múltiplos micronutrientes ao mesmo tempo, podem ser difíceis de reconhecer clinicamente.

O *status* de micronutrientes é possivelmente afetado por doenças agudas, devido a uma combinação de aporte reduzido e demanda aumentada. Esta pode ser devido ao catabolismo, resultando da doença, subsequente anabolismo e decorrente de perdas doença-específicas; por exemplo, uma perda através de uma fistula, diarreia ou diálise. Como a concentração

laboratorial de micronutrientes pode estar perturbada na fase aguda, deficiências neste grupo de pacientes podem ser particularmente difíceis de acessar.

Tem sido cada vez mais reconhecido que deficiências subclínicas de micronutrientes podem ter efeitos prejudiciais, alguns dos quais são descritos nas páginas seguintes. Como a avaliação de micronutrientes pode ser importante para pacientes que recebem suplementação, também são feitas considerações com relação a aspectos de toxicidade dos micronutrientes.

A vitamina D é considerada junto com o metabolismo ósseo no [Capítulo 31](#). O cobalto como constituinte da vitamina B12 é discutido com sua vitamina, folato e ferro no [Capítulo 27](#). O iodo é essencial na formação dos hormônios da tireoide ([Cap. 19](#)).

Vitaminas

Vitaminas lipossolúveis

As vitaminas são tradicionalmente classificadas em solúveis em gordura (A, D, E e K) e as outras, que são solúveis em água. Esta ainda é, provavelmente, uma distinção útil, já que permite prever quando a deficiência é mais provável (p. ex., vitaminas solúveis em gordura na esteatorreia) e é mantida aqui.

As vitaminas solúveis em gordura A, E e K são estruturalmente diferentes, mas são todas lipídeos não polares, insolúveis em água. A absorção de cada uma delas requer a formação de micelas no lúmen do intestino, para as quais os sais biliares são necessários.

Vitamina A. A vitamina A da dieta ocorre em uma variedade de formas, as quais podem ser simplificarmente divididas em vitamina A pré-formada (retinol) e carotenoides, que são clivados no corpo para fornecer vitamina A ([Fig. 10.3](#)). No Reino Unido, até 75% da vitamina A da dieta é pré-formada, derivada de alimentos como cereais fortificados, margarina e laticínios, óleo de fígado de peixe e preparações multivitamínicas. Os carotenoides são encontrados em plantas; o mais importante da dieta no Reino Unido é o β -caroteno, que é encontrado em cenouras, folhas verde-escuras, abóboras e mangas.

O retinol é transportado na corrente sanguínea, ligado à proteína ligante de retinol (RBP), que forma um complexo com a pré-albumina ligadora da tiroxina. Desnutrição proteica-energética pode resultar em síntese reduzida de RBP e, portanto, transporte comprometido de retinol a partir do fígado, produzindo deficiência funcional de vitamina A, mesmo em quantidades adequadas de reserva hepática. O β -caroteno sofre fissão oxidativa no intestino, para fornecer retinal ([Fig 10.3](#)) e, então, retinol. A clivagem de carotenoides pró-vitamina A parece estar inibida quando os estoques de vitamina A estão altos; portanto, toxicidade por ingestão de fontes vegetais é rara. A ingestão de excesso de vitamina A pré-formada leva à sua absorção e armazenamento hepático.

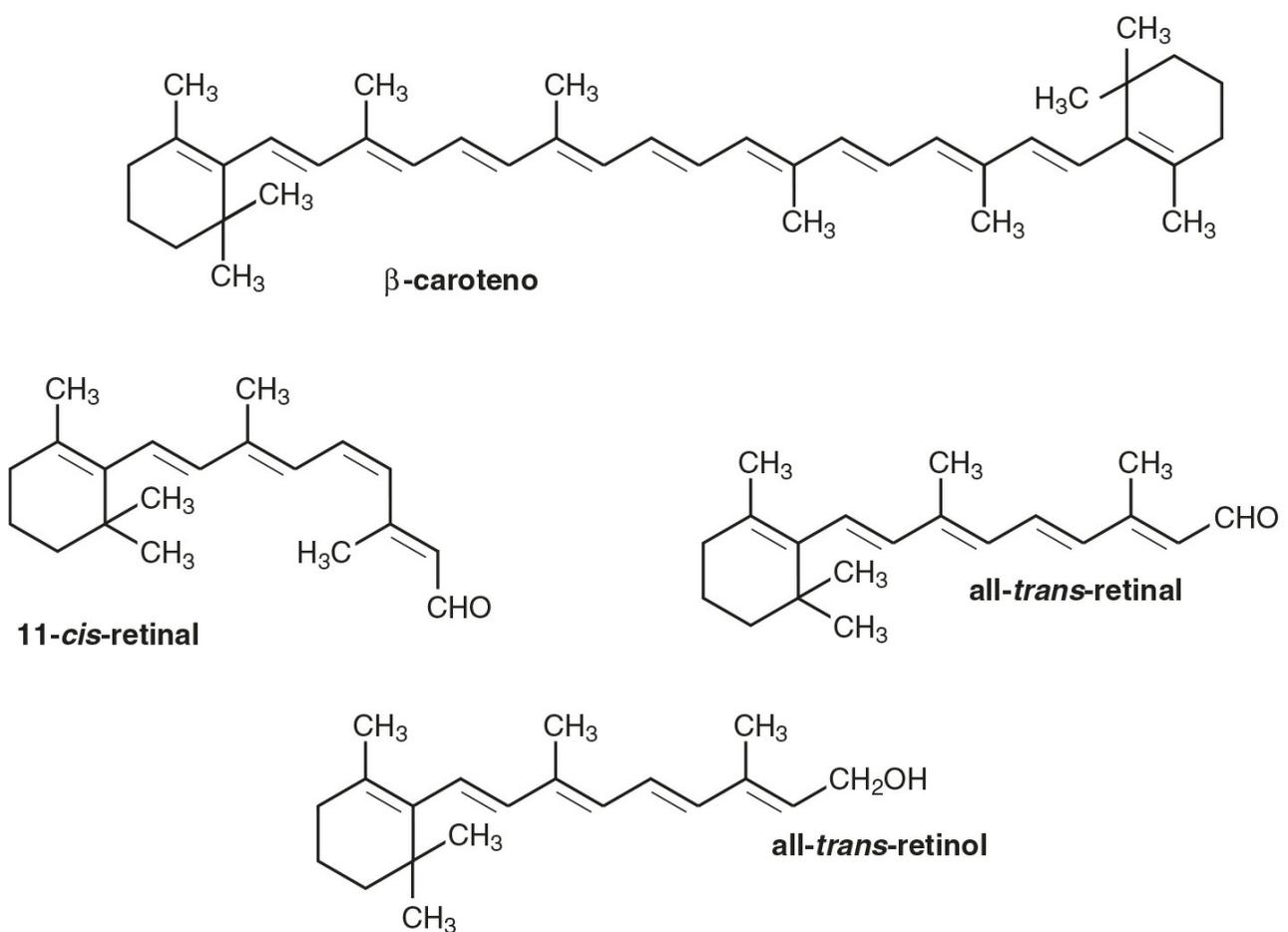


FIGURA 10.3 ■ Estrutura da vitamina A e alguns compostos relacionados.

A função mais conhecida da vitamina A é provavelmente seu papel na visão. A forma 11-*cis* de retinal é um componente do pigmento visual rodopsina, que é encontrado nos bastonetes da retina. A luz faz o retinal mudar para a forma all-*trans* (Fig. 10.3), e isso desencadeia uma série de alterações conformacionais e de outros tipos, o resultado final é um sinal elétrico transmitido para o córtex do cérebro, sendo percebido como luz. Um mecanismo semelhante atua sobre os cones da retina.

A vitamina A também é necessária para o crescimento e o desenvolvimento normal e a diferenciação de tecidos. Essas ações são mediadas por ácido retinoico, que está presente nos alimentos apenas em quantidades pequenas, mas que pode ser produzido no organismo a partir do retinol. Ele modula expressão gênica por ativação de receptores nucleares, dos quais existem dois grupos: receptores do ácido retinoico (RAR) ligam ácido retinoico all-*trans* (e alguns outros retinoides); receptores retinoides X (RXR) ligam o ácido retinoico 9-*cis*. Este último interage com outros receptores (p. ex., os de vitamina D e hormônios da tireoide) e, na ausência de ácido retinoico, também podem atuar como repressores da expressão gênica. Outros papéis metabólicos da vitamina A incluem o transporte de unidades de manose na síntese de glicoproteínas hidrofóbicas e a retinoilação de proteínas, por exemplo, as subunidades regulatórias de proteínas quinase dependentes de AMPc.

A deficiência de vitamina A é comum em alguns países em desenvolvimento, particularmente entre crianças, e é a causa isolada e passível de prevenção mais comum para cegueira no mundo. Um sintoma inicial é a cegueira noturna, devido a quantidades inadequadas de 11-*cis* retinal na retina. No entanto, a deficiência também tem efeitos importantes em epitélios secretores de muco e, portanto, há outras consequências para os olhos. Metaplasia escamosa queratinizante na conjuntiva causa xerose conjuntival e isso pode ser seguido pela formação de placas brancas de epitélio espessado e descamado, conhecido como manchas de Bitot. Metaplasia semelhante na córnea pode levar à ulceração, que pode progredir para cicatrização e, conseqüentemente, cegueira. Alterações em outros epitélios secretores de muco, por exemplo, nos tratos respiratório e gastrointestinal, provavelmente são responsáveis, em parte, pela resistência diminuída a infecções, relatada na deficiência de vitamina A. Em tais áreas do mundo, programas de saúde pública que objetivaram administrar altas doses de vitamina A foram de sucesso na redução da morbidade e mortalidade associada a sua deficiência, particularmente entre crianças pequenas.

Ingestão aguda de grandes quantidades de vitamina A pré-formada podem resultar em pressão intracraniana elevada, com dores de cabeça, náusea, vômito e distúrbios visuais. A superdosagem crônica está associada a lesões ósseas, incluindo

reabsorção óssea aumentada, fratura espontânea e, às vezes, concentração plasmática de cálcio e atividade de fosfatase alcalina elevadas. Lesão hepática, perda de cabelos e alterações dermatológicas também foram reportadas.

O retinol é teratogênico (ou, pelo menos, os retinoides sintéticos utilizados no tratamento de certas condições dermatológicas o são) e, assim, no Reino Unido, mulheres grávidas são informadas para que não façam automedicação com vitamina A e também não consumam fígado e produtos feitos a partir destes. Uma alta ingestão de betacaroteno resulta na aparência laranja-amarelada do plasma, tecido adiposo e pele, mas não é considerado lesivo no curto prazo. Contudo, pode haver maior incidência de malignidade em pessoas utilizando suplementos de betacaroteno, particularmente entre aqueles que fumam bastante.

Vitamina E. Há oito compostos muito similares que apresentam atividade de vitamina E, sendo quatro tocoferóis e quatro tocotrienóis. O mais ativo é o isômero natural do alfatocoférol, que corresponde a cerca de 90% da vitamina E presente nos tecidos humanos. Sua estrutura é mostrada na [Figura 10.4](#). Ele parece ser o principal antioxidante lipossolúvel nas membranas celulares, atuando para evitar a peroxidação de ácidos graxos insaturados por radicais livres de oxigênio. O alfatocoférol, mas não seus tocoferóis e tocotrienóis relacionados, também apresenta funções que são independentes de suas propriedades antioxidantes. Ele modula a transcrição de certos genes, inibe a agregação plaquetária e a proliferação de músculo liso e apresenta efeito sobre sinalização celular no sistema imune.

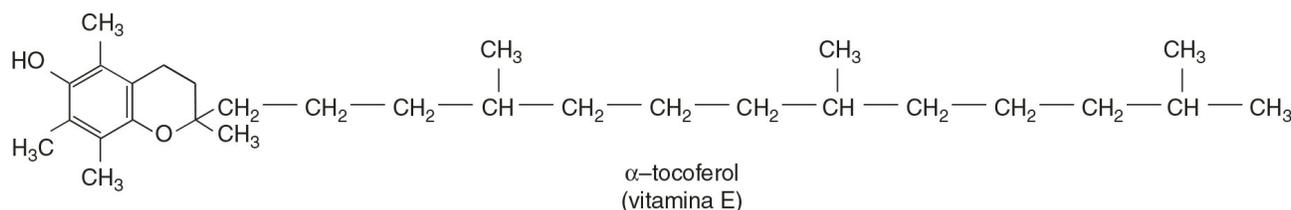


FIGURA 10.4 ■ Estrutura do α -tocoférol. É um álcool de fórmula empírica $C_{29}H_{50}O_2$, com uma cauda alquila longa, que confere lipossolubilidade. O grupo hidroxila é responsável por sua propriedade antioxidante característica.

A necessidade nutricional de vitamina E é aproximadamente proporcional à ingestão de ácidos graxos poli-insaturados. Contudo, já que alimentos ricos nestes (p. ex., óleos vegetais) também tendem a conter grandes quantidades de vitamina E, estados de deficiência são raros.

A vitamina E não é facilmente transportada através da placenta, e o primeiro estado de deficiência de vitamina E a ser firmemente estabelecido foi em bebês prematuros, que desenvolveram anemia hemolítica, trombocitose e edema. Em crianças e adultos que são incapazes de absorver ou utilizar vitamina E adequadamente (p. ex., em fibrose cística ou abetalipoproteinemia), uma degeneração espinocelular progressiva pode-se desenvolver. A síndrome completa consiste em ataxia dos membros, perda da sensibilidade de posição e vibração, ausência de reflexos tendíneos profundos e degeneração pigmentar da retina. Tratamento com suplementos de vitamina E pode evitar essas características neurológicas ou, se já estiverem presentes, impedir progressão ou até mesmo revertê-las. Para que o alfatocoférol seja disponibilizado aos tecidos a partir de lipoproteínas de muito baixa densidade, este precisa primeiramente se ligar à proteína hepática de transporte de alfatocoférol. Indivíduos com deficiência desta proteína de transporte desenvolvem uma síndrome clínica muito similar (ataxia com deficiência de vitamina E, AVED)

Há alguma evidência de que a concentração tecidual aumentada de antioxidantes, em particular vitamina E, pode proteger contra condições como câncer e doença cardíaca isquêmica, mas isso ainda permanece controverso.

Suplementos de vitamina E também já foram tomados para melhorar o estado de bem-estar geral e o desempenho sexual; no entanto, a única conclusão firme que pode ser tirada é que ingestões significativamente altas de vitamina E não são tóxicas, embora doses muito altas possam antagonizar vitamina K e potencializar terapia anticoagulante.

Vitamina K. As estruturas das duas formas de vitamina K e dos dois antagonistas de vitamina K são mostradas na [Figura 10.5](#). A vitamina K está envolvida na modificação pós-traducional dos fatores de coagulação sanguínea II (protrombina), VII, IX e X. Um sistema enzimático dependente de vitamina K catalisa a carboxilação dos primeiros dez resíduos aminoterminais de glutamato na protrombina para gamacarboxiglutamato (Gla). Esta carboxilação facilita a ligação de cálcio, que é necessária para que a protrombina se ligue ao fosfolípido da plaqueta, o que é, por sua vez, necessário para a conversão da protrombina em trombina na porção final da via comum da cascata de coagulação. Um processo semelhante de gamacarboxilação ocorre nos fatores VII, IX e X para formar sítios com alta afinidade por cálcio, e sabe-se que isso também ocorre em alguns inibidores de coagulação (proteína C e S). Isso também ocorre em algumas proteínas fora do sistema de coagulação; por exemplo, na osteocalcina e na proteína de matriz Gla nos ossos, na nefrocalcina no córtex renal e no produto do gene específico de parada de crescimento (*GAS6*), que regula diferenciação e desenvolvimento do tecido nervoso e apoptose em outros tecidos.

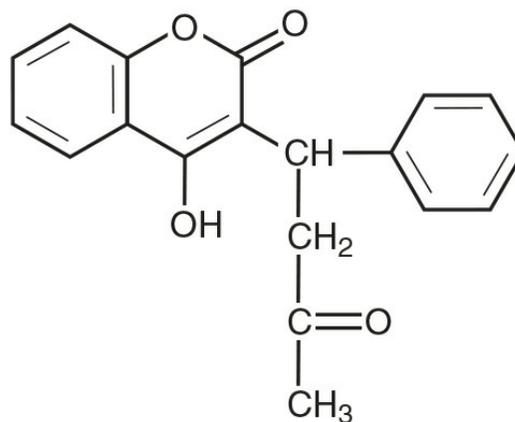
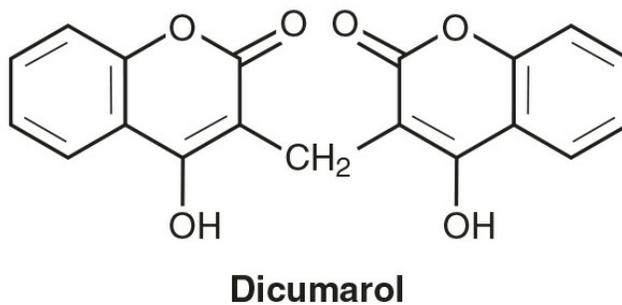
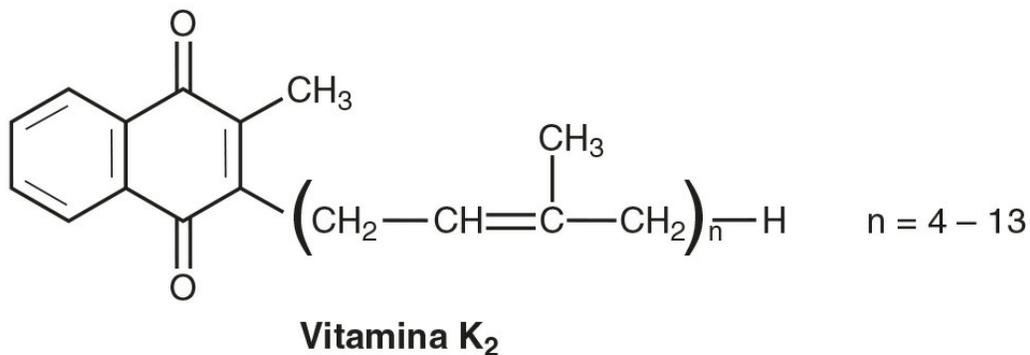
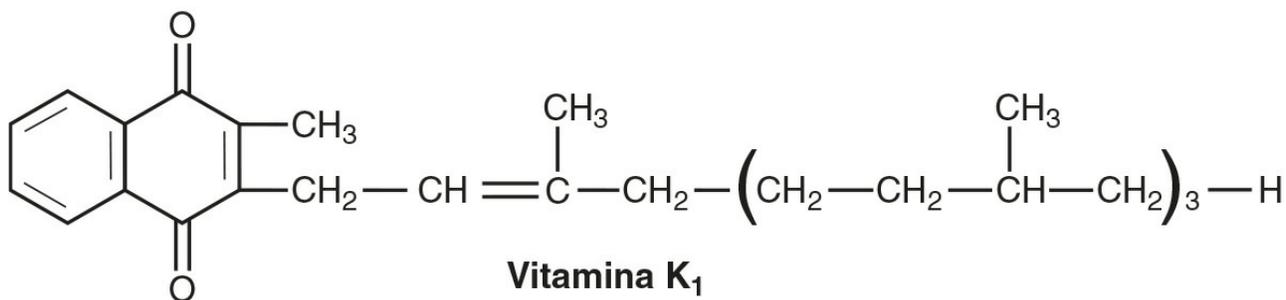


FIGURA 10.5 ■ Estrutura da vitamina K₁ (fitomenadiona) e vitamina K₂ (menaquinona), junto com dois antagonistas de vitamina K que apresentam propriedades anticoagulantes.

A principal forma dietética da vitamina K é a fitomenadiona (K₁), com os legumes do tipo folhas verdes sendo as principais fontes, embora outras fontes vegetais sejam importantes na maioria das dietas. Menaquinonas (K₂) produzidas por bactérias intestinais também podem ser importantes, já que, enquanto a vitamina K circulante é principalmente fitomenadiona, as reservas hepáticas são principalmente menaquinonas.

A deficiência de vitamina K na sua forma mais severa leva a síndromes de sangramento, mas deficiência dietética é rara após os primeiros meses de vida, a menos que haja uma doença de base afetando a absorção ou utilização da vitamina. No

entanto, a vitamina K é indetectável no sangue de recém-nascidos, suas reservas hepáticas são baixas comparadas com adultos e o leite humano contém o mínimo suficiente. Portanto, a deficiência pode-se apresentar em recém-nascidos na forma de sangramento por deficiência de vitamina K (SDVK), nas primeiras 24 horas a partir do nascimento (precoce), entre 2 e 7 dias (clássica) ou após 7 dias (tardia). Hemorragia intracraniana é rara na forma precoce, mas ocorre em mais de 50% dos bebês com a forma tardia e pode levar à morte ou a sequelas neurológicas severas. A administração de vitamina K no período neonatal elimina o risco de deficiência. Uma injeção intramuscular única de 1 mg de fitomenadiona é altamente eficiente para este propósito, mas suspeitas (que agora parecem ser infundadas) foram levantadas de que seu uso levava a risco aumentado de malignidade infantil, particularmente leucemia. Tal associação adversa não foi encontrada para a administração oral de vitamina K, mas esta última requer um regime de multidoses. A recomendação atual no Reino Unido é de que ou a forma intramuscular ou a forma oral devem ser oferecidas a todos os neonatos após consentimento informado dos pais.

A toxicidade de vitaminas K de ocorrência natural parece ser rara, mesmo em doses relativamente altas. No entanto, o uso de preparações sintéticas de menadiona com objetivos nutricionais é evitado, visto que sérios efeitos adversos foram relatados (p. ex., hemólise e lesão hepática em neonatos).

Vitaminas hidrossolúveis

As vitaminas hidrossolúveis são compostos polares que, com exceção da vitamina B₁₂, tendem a ser absorvidas rapidamente a partir da porção superior do intestino delgado, principalmente através de transporte ativo dependente de sódio ou difusão facilitada. A vitamina B₁₂ e o folato são discutidos no [Capítulo 26](#).

Tiamina. A forma fisiologicamente ativa da tiamina (vitamina B₁) é a tiamina pirofosfato (TPP). Esta funciona como cofator na conversão do piruvato em acetil-CoA pelo complexo da piruvato desidrogenase e na conversão de 2-oxoglutarato a succinil-CoA pelo complexo da 2-oxoglutarato desidrogenase. Ela age como cofator para a enzima transcetolase na via das pentoses-fosfato e tem um papel no metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada. A tiamina também apresenta papéis que não são de cofator: o trifosfato de tiamina é encontrado em células nervosas e musculares, onde ele ativa canais iônicos de membrana, possivelmente por fosforilação.

A tiamina é encontrada em muitos alimentos, mas o gérmen de trigo, o farelo de aveia e as leveduras são fontes importantes. Contudo, o estoque corporal de cerca de 30 mg é de apenas 30 vezes a necessidade diária; portanto, uma dieta inadequada pode levar à deficiência de tiamina antes que qualquer outra vitamina. A deficiência de tiamina costumava ser comum em áreas onde o arroz era a principal composição da dieta, resultando do consumo de arroz polido (do qual a casca é removida). Na atualidade, a deficiência de tiamina é mais comum entre os viciados em álcool (o álcool diminui a absorção de tiamina). Dietas com alta ingestão de carboidratos requerem mais tiamina para sua assimilação do que dietas ricas em gordura, e deficiência subclínica pode ser revelada pela reintrodução de uma dieta rica em carboidratos. Pacientes em terapia de substituição renal de longa duração podem ficar deficientes em tiamina (e outras vitaminas hidrossolúveis), a menos que recebam suplementação.

A maioria das características clínicas da doença beribéri responde ao tratamento com tiamina, sugerindo que seja majoritariamente causada por deficiência de tiamina. Duas formas são descritas, uma na qual há neuropatia periférica, fraqueza muscular, fadiga geral e déficit de atenção (beribéri “seco”) e uma na qual há também edema e insuficiência cardíaca (beribéri “úmido”). Algumas dessas características podem ser o resultado de deficiência proteica coexistente.

Pacientes com deficiência de tiamina (comumente viciados em álcool) podem apresentar neuropatia e cardiomiopatia, mas podem também desenvolver encefalopatia, a síndrome de Wernicke-Korsakoff. A encefalopatia de Wernicke e a psicose de Korsakoff foram originalmente descritas como duas condições separadas, mas agora parecem ser as manifestações aguda e crônica, respectivamente, de uma única condição. A encefalopatia de Wernicke apresenta início agudo, com oftalmoplegia, nistagmo, ataxia e estupor ou apatia. Trata-se de uma emergência médica: a oftalmoplegia, a ataxia e o rebaixamento da consciência respondem, na maioria dos casos, dentro de 2 dias de tratamento com tiamina, mas em até 80% dos casos, as alterações mentais não são solucionadas completamente e a psicose de Korsakoff se desenvolve. Uma vez estabelecida, ela responde apenas lentamente ou não responde absolutamente ao tratamento com tiamina. As principais características são a amnésia retrógrada, dificuldade de assimilação de novas ideias e confabulação. Susceptibilidade ao desenvolvimento desta síndrome na deficiência de tiamina pode ser maior entre pessoas que apresentam variação genética na tanscetolase que se liga à tiamina com menos avidéz que o usual.

A tiamina é relativamente não tóxica e pode ser administrada com segurança se houver suspeita de deficiência. No entanto, anafilaxia ocorreu após administração parenteral e uma vasta gama de efeitos tóxicos foi descrita em adultos com ingestão crônica em excesso de 50 mg/kg de peso corpóreo ou 3 g/24h.

Riboflavina. A riboflavina (Vitamina B₂) é o constituinte de duas flavinas encontradas em flavoproteínas, flavina mononucleotídeo (FMN) e flavo-adenina dinucleotídeo (FAD), cada uma das quais atua como carreador de elétrons em muitos

sistemas de oxidorredução biológicos vitais. Também é um constituinte dos criptocromos, pigmentos sensíveis à luz azul no olho, que são importantes no ajuste e manutenção dos ritmos circadianos. A deficiência clínica de riboflavina é rara em países onde o leite é um componente regular da dieta; vísceras são outra fonte importante. Mesmo quando deficiência dietética está presente, efeitos clínicos são raros porque qualquer riboflavina presente no corpo pode ser muito eficientemente conservada e reutilizada.

As características clínicas da deficiência de riboflavina registradas em voluntários com uma dieta deficiente em riboflavina incluem estomatite angular, queilose, atrofia das papilas linguais, glossite, língua magenta, lesões seborreicas da pele, lesões superficiais da genitália e vascularização da córnea. A base bioquímica dessas manifestações clínicas não é imediatamente óbvia e pode ser que a deficiência de riboflavina tenha efeitos no metabolismo de outros nutrientes; por exemplo, piridoxina, ferro e folato.

A absorção de riboflavina do trato gastrointestinal é prontamente saturável, e qualquer excesso que ocorra é rapidamente excretado na urina; portanto, a riboflavina não se acumula no organismo, mesmo quando a ingestão oral é muito alta. A reoxidação de coenzimas de flavina é uma das principais fontes de radicais de oxigênio no organismo e a riboflavina é, por sua vez, capaz de gerar espécies reativas de oxigênio de maneira não enzimática.

Nicotinamina. A nicotinamida é um constituinte da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) e seu fosfato (NADP⁺).

Estas estão envolvidas em um grande número de reações de oxidorredução tanto no citosol quanto na mitocôndria, sofrendo redução reversível para NADH e NADPH, respectivamente. O principal papel do NADH é transferir elétrons de intermediários metabólicos na cadeia de transporte de elétrons; enquanto o NADPH atua como agente redutor em um grande número de processos biossintéticos. NAD⁺ e NADP⁺ são comumente referidos como coenzimas, mas são provavelmente mais bem considerados como verdadeiros substratos.

A nicotinamida e seu precursor, o ácido nicotínico, são abundantes em alimentos de origem animal e vegetal, embora, em algumas fontes vegetais como, por exemplo, no milho, estão na forma ligada e biologicamente indisponíveis. Em seres humanos, uma pequena quantidade é também formada em uma via de catabolismo de triptofano, via quinurenina para nicotinato e geralmente é aceito que 60 mg de triptofano sejam equivalentes a 1 mg de nicotinamida dietética ou ácido nicotínico. Ambas as fontes dietéticas e endógenas parecem ser relativamente importantes, uma vez que o estado de deficiência, a pelagra, pode ocorrer quando qualquer uma das duas está diminuída. A deficiência dietética simples é atualmente rara, a menos que o milho constitua a principal fonte alimentar, mas pode ser uma complicação de dietas terapêuticas pobres em proteína. Formação diminuída a partir de triptofano pode ocorrer onde há deficiência coexistente de piridoxina ou riboflavina, uma vez que quinureninase e quinurenina hidroxilase são ambas dependentes destes. Estrogênios também diminuem a taxa de metabolismo de triptofano; portanto, mulheres pré-menopausa são mais suscetíveis que homens à deficiência limitrofe. Na doença de Hartnup, há absorção diminuída de triptofano a partir do trato gastrointestinal e na síndrome carcinoide, há uso aumentado de triptofano para a síntese de grande quantidade de 5-hidroxitriptamina – pacientes com qualquer uma dessas condições são, portanto, particularmente suscetíveis à diminuição de ingestão de nicotinamida e ácido nicotínico.

As características iniciais da pelagra são não específicas (fraqueza, lassidão, anorexia e indigestão), mas são seguidas por dermatite pigmentosa em áreas da pele expostas à luz do sol, diarreia com inflamação generalizada das superfícies epiteliais e demência, que podem ser precedidas por irritabilidade e depressão.

O ácido nicotínico é, às vezes, usado em altas doses para o tratamento de hiperlipidemia combinada e os efeitos adversos incluem rubor facial, hepatotoxicidade, hiperuricemia e tolerância à glicose alterada.

“Niacina” é, às vezes, usada com o significado tanto de ácido nicotínico quanto de nicotinamida e, em outras vezes, apenas um ou outro; devido a essa imprecisão, o termo não foi usado aqui.

Vitamina B₆. Piridoxal, piridoxina, piridoxamina e suas versões 5'-fosfato (Fig 10.6) são interconvertíveis no organismo e todas apresentam atividade de vitamina B₆. O piridoxal fosfato é um cofator para mais de 60 enzimas que catalisam reações de aminoácidos e, portanto, a necessidade absoluta está relacionada com a taxa de metabolismo de aminoácidos. É também um cofator para a glicogênio fosforilase e apresenta papéis na modulação da ação de hormônios esteroidais e regulação de expressão gênica. Deficiência dietética primária de vitamina B₆ é rara, uma vez que é amplamente distribuída nos alimentos (embora, em alguns legumes, possa estar presente em uma forma glicosídica biologicamente indisponível); estoques corporais são razoáveis e é sintetizada pela flora intestinal. Os primeiros casos definidos de deficiência descritos foram em recém-nascidos que receberam leite que tinha sido superaquecido durante o preparo, destruindo a maior parte da vitamina B₆. Alguns (mas não todos) recém-nascidos desenvolveram sintomas neurológicos, incluindo convulsões, respondendo a suplementos de vitamina B₆. Voluntários humanos e animais que recebem dieta deficiente em vitamina B₆ desenvolvem sintomas neurológicos juntamente com alterações na boca e na pele. As alterações no sistema nervoso são provavelmente devido ao papel da vitamina B₆ no metabolismo de neurotransmissores. Certas drogas sabidamente interferem no metabolismo de vitamina B₆; por

exemplo, isoniazida, que se liga ao piridoxal 5'-fosfato reduzindo sua disponibilidade e penicilamina; é aconselhada suplementação de vitamina B₆ durante o tratamento com essas drogas.

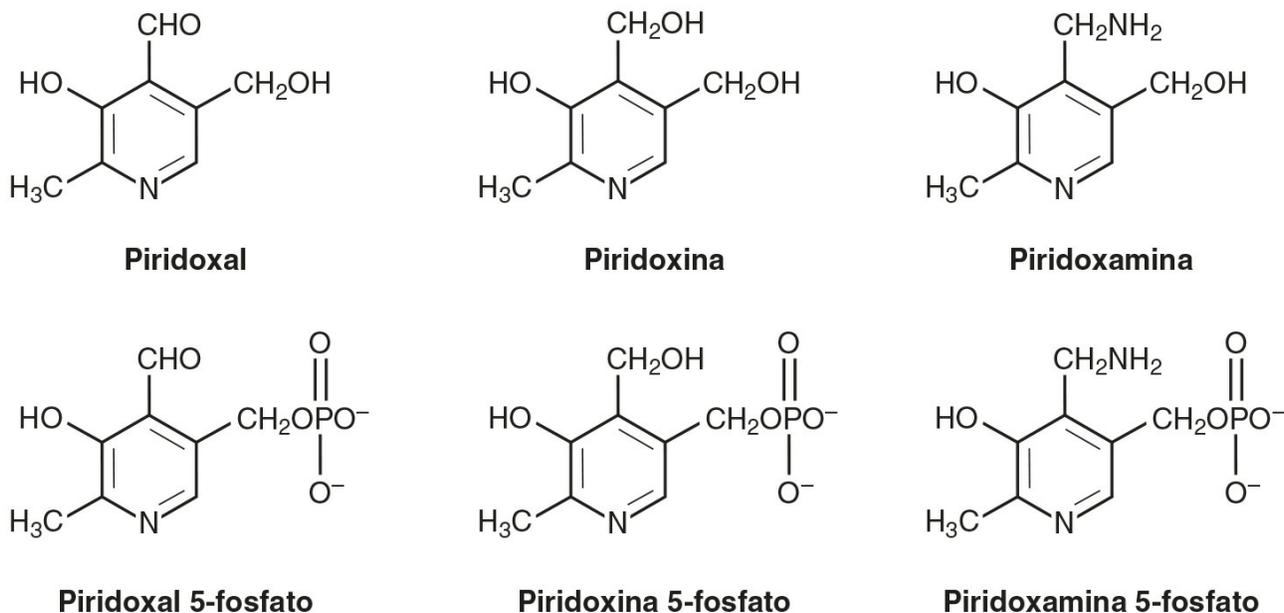


FIGURA 10.6 ■ Estruturas de várias formas de vitamina B₆.

Doses farmacológicas de piridoxina podem ser úteis em certas condições herdadas raras – por exemplo, anemia sideroblástica hipocrômica; no entanto, em outras (p. ex., tensão pré-menstrual), a evidência de benefício é menor e, em doses muito altas, a piridoxina pode causar neuropatia sensorial periférica.

Ácido pantotênico. O ácido pantotênico é um constituinte da coenzima A e, portanto, está envolvido em muitas vias metabólicas importantes. Também está presente (não como parte da coenzima A) na ácido graxo sintase.

O nome significa “disponível em todos os lugares”, e isso reflete sua distribuição em alimentos. Fontes particularmente ricas incluem fígado, carne, cereais, leite, gema de ovo e legumes frescos. Deficiência espontânea e isolada em seres humanos nunca foi provada, mas deficiência experimental em voluntários leva a vômitos, indisposição, desconforto abdominal e cólicas e, mais tardiamente, desconforto nos calcanhares, fadiga e insônia.

Biotina. A biotina age como coenzima em um número de reações de transferência de um carbono. A hidrólise do ATP está acoplada à carboxilação da biotina para formar N-1'-carboxibiotina, que então carboxila o substrato da enzima. Exemplos incluem piruvato carboxilase e acetil-CoA carboxilase; então, a biotina é importante na gliconeogênese e lipogênese e também apresenta um papel no catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada.

A biotina é amplamente distribuída nos alimentos, com as vísceras, leite e ovos sendo fontes particularmente ricas. Bactérias intestinais sintetizam biotina, mas não está claro quanto desta está disponível para absorção. Deficiência foi descrita em nutrição parenteral deficiente em biotina e também entre pessoas que consomem grandes quantidades de ovos crus: a clara do ovo contém uma proteína chamada avidina, que se liga à biotina e impede a absorção. Tais pacientes desenvolvem dermatite escamosa e perda de cabelo, mas a deficiência isolada de biotina em seres humanos é desconhecida de outra maneira, fora uma sugestão de que deficiência subclínica em mulheres grávidas pode ser um fator etiológico para alguns defeitos de nascimento. Até mesmo doses altas parecem não ser tóxicas.

Vitamina C. A vitamina C compreende o ácido L-ascórbico e o derivado oxidado, ácido L-desidroascórbico. Em tecidos animais, 90% estão na forma de ácido ascórbico, mas os dois são interconvertíveis e biologicamente ativos. Ao contrário da maioria dos mamíferos, seres humanos não conseguem sintetizar ascorbato a partir de D-glicose ou D-galactose. Porquinhos-da-índia também não e, portanto, representam um modelo experimental útil.

A vitamina C é um antioxidante aquoso importante no organismo, embora sua relação com outros antioxidantes ainda precise ser elucidada. Sua função melhor caracterizada é a redução pós-traducional da prolina, para formar a hidroxiprolina. Esse iminoácido é relativamente incomum no organismo, fora do colágeno, onde é essencial, e um dos efeitos da deficiência de vitamina C é o impedimento da formação do colágeno. A vitamina C ainda auxilia na absorção intestinal do ferro não heme, por mantê-lo na forma Fe²⁺.

As principais fontes dietéticas de vitamina C são as frutas cítricas, juntamente com as extremidades de certos legumes, embora, no Reino Unido, a batata tenha contribuição significativa. Trata-se de um dos nutrientes mais lábeis, sendo destruído

pelo oxigênio, íons metálicos, condições alcalinas, calor e luz: o cozimento reduz a quantidade de ácido ascórbico da dieta disponível para absorção.

A deficiência de vitamina C causa escorbuto, com hemorragias perifoliculares (ou mais extensas), sangramento de gengivas, dificuldade de cicatrização, dificuldade de erupção do folículo piloso e anemia. Fatores assumidos como contribuintes para a anemia incluem a perda de sangue, a dificuldade de absorção de ferro e a redução da capacidade do ácido ascórbico em proteger o folato de oxidação irreversível. Pacientes com escorbuto também podem experimentar alterações de personalidade e *performance* psicomotora: acredita-se que estes sejam devido à síntese diminuída de catecolaminas pela dopamina beta-hidroxilase, uma enzima dependente de vitamina C. Deficiência dietética pode ocorrer, principalmente se os alimentos são cozidos em excesso, e as necessidades são maiores em alguns pacientes – por exemplo, após trauma ou cirurgia ou na presença de algumas drogas (como sulfasalazina, aspirina). Fumantes também parecem ter maior necessidade de vitamina C.

Já houve muitas tentativas de demonstrar benefícios do uso de excesso de vitamina C (p. ex., doses maiores que as necessárias para prevenir escorbuto) em diversas condições. Nenhuma destas foi provada até o momento, mesmo com um dos proponentes, Linus Pauling, tendo sido ganhador do Prêmio Nobel duas vezes. Riscos potenciais de doses muito altas incluem diarreia e formação aumentada de oxalato urinário, embora isso possa ser um efeito *in vitro* na urina armazenada e, portanto, não representar um fator de risco para pedras nos rins.

Outras substâncias orgânicas. A alimentação contém muitas outras substâncias orgânicas além das descritas até o momento. Não há, no entanto, evidências convincentes de que qualquer um destes sejam nutrientes essenciais para os seres humanos, embora alguns (p. ex., colina, ácido pangâmico, amigdalina) tenham sido propostos e a colina agora é considerada um nutriente essencial nos Estados Unidos. A carnitina, que está envolvida no transporte de acil-CoA através da membrana mitocondrial na oxidação de ácidos graxos, é sintetizada no fígado em adultos, mas pode haver necessidade dietética em recém-nascidos prematuros.

Algumas substâncias orgânicas (e inorgânicas) são deliberadamente adicionadas à alimentação. Estas incluem conservantes, flavorizantes, corantes, adoçantes, e excipientes de processamento. No Reino Unido, há controles legislativos estritos sobre o uso de tais aditivos.

Tem havido muito interesse nos últimos anos em alimentos que contêm nutrientes que apresentam benefícios além de suas propriedades puramente nutricionais (às vezes chamados de alimentos funcionais) e, alguns destes são considerados no [Capítulo 11](#).

Outros compostos orgânicos encontrados em alimentos (p. ex., álcool, cafeína, solanina) apresentam efeitos farmacológicos tóxicos. A solanina é um glicoalcaloide vegetal que ocorre em pequenas quantidades em todas as batatas, mas em maior concentração nas batatas verdes. Estas atuam como inibidores de colinesterase e a ingestão de grandes quantidades causa dor abdominal seguida de náusea, vômito e problemas respiratórios, que podem ser fatais. A atividade de colinesterase retorna ao normal dentro de algumas horas após o consumo de pequenas quantidades de solanina e, em geral, não há efeito acumulativo ruim por conta de ingestão repetida de pequenas quantidades. Outras toxinas são formadas nos alimentos como resultado de processamento ou cozimento: por exemplo, 3-monocloropropano 1,3-diol (do processamento industrial de proteínas vegetais), acrilamida 2-propenamida (pelo processo de fritar ou assar) e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (em alimentos expostos à fumaça de madeira) são todos carcinogênicos, pelo menos em animais.

Ácidos graxos *trans* são formados durante a hidrogenação de óleos vegetais e de peixes, embora estejam também presentes naturalmente em carnes e laticínios: uma ingestão aumentada está associada a risco cardiovascular aumentado.

Contaminantes em alimentos apresentam o potencial de causar danos. Exemplos incluem bactérias – por exemplo, *Campylobacter jejuni*, que causam gastroenterite; fungos – por exemplo, patulina, que cresce nas maçãs; e aflatoxinas de fungos encontrados em alimentos, incluindo amendoim e milho, que são carcinogênicos e estão particularmente associados a hepatocarcinoma.

Elementos-traços

Minerais são nutrientes importantes, alguns sendo importantes constituintes do organismo, enquanto outros (os elementos-traços) são requeridos em quantidades muito menores. Os elementos-traços que são conhecidos como essenciais (zinco, cobre, selênio, molibdênio, manganês e crômio) são considerados aqui, embora haja um número de outros (p. ex., arsênio, cádmio, flúor, chumbo, lítio, níquel, silício, estanho, vanádio) para os quais se sugere um papel fisiológico, mas que ainda não foram provados como essenciais.

Zinco. O zinco é um componente essencial de mais de 200 enzimas, apresentando funções tanto catalíticas quanto estruturais. Algumas enzimas parecem ser mais sensíveis à deficiência de zinco do que outras, e importante para o bioquímico clínico a noção de que a atividade de fosfatase alcalina plasmática tende a diminuir quando o zinco está deficiente. O zinco é também incorporado em proteínas que não apresentam atividade enzimática; por exemplo, ele tem a função de manter a agregação de

grânulos pré-secretórios de insulina e apresenta papéis diretos e indiretos na redução da atividade de radicais livres. Portanto, o zinco é importante para a maioria dos principais processos metabólicos do organismo, incluindo a síntese de proteínas, replicação celular e síntese de colágeno.

As melhores fontes dietéticas de zinco são: carne vermelha, frutos do mar, castanhas e cereais, embora o processamento dos alimentos tenda a remover o zinco (p. ex., a farinha branca é uma fonte pobre). Apenas cerca de 30% do zinco da dieta é absorvido e há significativa circulação êntero-hepática. A absorção ocorre através de processos ativos e passivos. Um pouco de zinco permanece nos enterócitos, ligado a metalotioneína, a proporção dependendo da quantidade de metalotioneína presente. Quando o conteúdo corporal de zinco é alto, a síntese de metalotioneína é estimulada, reduzindo a quantidade de zinco que entra na circulação.

Embora o zinco esteja presente em todos os tecidos do organismo, 60% estão nos músculos esqueléticos, 30% nos ossos e de 4 a 6% na pele. Na circulação, 80% estão nos eritrócitos, enquanto, no plasma, até 1/3 está fortemente ligado à alfa₂-macroglobulina, e a maior parte do restante está fracamente ligada à albumina. A principal rota de excreção é pelas fezes.

Conforme pode ser esperado pela diversidade de suas funções, a deficiência de zinco tende a apresentar uma vasta gama de efeitos. Dermatite e perda de cabelo são frequentes, junto com retardo de crescimento e dificuldade de cicatrização. Anorexia, letargia e sensações alteradas de paladar e olfato também podem ocorrer. A função imune pode estar deprimida e, como o zinco tem um papel tanto na síntese hepática de proteína ligante de retinol quanto na conversão de retinol pra retinal na retina, a visão noturna pode estar prejudicada.

A deficiência de zinco pode surgir a partir da ingestão inadequada (p. ex., durante alimentação parenteral), absorção prejudicada ou perda aumentada (p. ex., através de uma fistula gastrointestinal). A deficiência de zinco é uma parte importante da desnutrição proteica-energética e pode limitar o ganho de peso durante a realimentação, a menos que quantidades adequadas sejam fornecidas. As necessidades de zinco são maiores em recém-nascidos prematuros, durante a gravidez e lactação e após um trauma. A doença autossômica recessiva acrodermatite enteropática se deve à absorção intestinal de zinco severamente prejudicada. As crianças afetadas apresentam dermatite escamosa (geralmente com infecção secundária), diarreia e dano de crescimento, todos os quais respondem à suplementação oral com zinco em doses relativamente altas.

A ingestão crônica de altas doses de zinco por pessoas saudáveis pode levar a características de deficiência de cobre (p. ex., anemia microcítica, neutropenia). Isso se deve à indução de síntese de metalotioneína nos enterócitos por zinco, que resulta em aumento da ligação de cobre por metalotioneína, que impede sua transferência para a circulação (este efeito é usado no tratamento de alguns pacientes com doença de Wilson; veja [Cap. 14](#)). A toxicidade aguda tem sido registrada após a ingestão de água com alto conteúdo de zinco, ou o uso de tal água em diálise renal.

Cobre. O principal papel do cobre é como componente de metaloenzimas de cobre, das quais há várias. Na síntese do colágeno e elastina, as reações de *cross-linking* requerem várias amina-oxidases que contêm cobre, e o cobre também está envolvido na oxidação do Fe²⁺ para Fe³⁺ durante a formação da hemoglobina e a ligação do ferro à transferrina. Exemplos de outras enzimas que contêm cobre incluem superóxido dismutase, tirosinase e citocromo *c* oxidase.

O cobre é amplamente distribuído na dieta, ocorrendo, por exemplo, em mariscos, fígado e rins, com menores quantidades no leite, carne e cereais e muito pouco em alimentos processados. Nem todo o cobre dietético é absorvido, a proporção varia de 35 a 70% por razões que ainda não são completamente compreendidas, embora um aumento da ingestão de zinco reduza a absorção (veja anteriormente). A partir do intestino, o cobre é transportado ao fígado ligado à albumina e lá é incorporado na ceruloplasmina. Esta é, então, secretada no sangue e corresponde a 80 a 90% do cobre circulante. A principal rota de excreção de cobre é através da bile, com muito pouco na urina, a menos que lesão renal esteja presente ou substâncias ligadoras de cobre (p. ex., penicilamina) tenham sido dadas. A homeostase normal do cobre, portanto, depende do balanço entre a absorção intestinal e excreção biliar.

Deficiência explícita de cobre é rara, visto que o fígado contém estoques substanciais, mas tem sido vista em crianças desnutridas e adultos mantidos em nutrição parenteral total (NPT) de longa duração. Características incluem neutropenia e fragilidade óssea, com anemia microcítica hipocrômica (resistente a ferro) se a deficiência for prolongada. Em adultos, deficiência subclínica pode ser um fator de risco para doença cardiovascular – em animais, a deficiência de cobre pode causar doença vascular e do miocárdio, junto com hipercolesterolemia. Há também uma disfunção rara ligada a X conhecida como doença de Menkes, na qual há deficiente absorção de cobre e perda renal de cobre. Garotos afetados apresentam progressivo retardamento mental e de desenvolvimento, seus cabelos se tornam despigmentados e esparsos e seus ossos são anormais. Cobre parenteral pode restabelecer tanto as concentrações circulantes quanto as teciduais, mas não é efetivo e geralmente ocorre morte aos 3 anos de idade.

Excesso de cobre no corpo é tóxico, conforme demonstra a doença de Wilson, que é discutida nos Capítulos 13 e 14. No entanto, sobrecarga de cobre puramente a partir da dieta é rara, embora tenha sido descrita em associação a fontes de água

contaminadas. Embora seja um problema de toxicologia e não de nutrição, ingestão aguda de sais de cobre pode causar náusea, vômito e diarreia, com hemólise intravascular em casos severos.

Selênio. O selênio é essencial para a atividade da enzima glutathione peroxidase, que é um importante componente da capacidade antioxidante celular. Deficiência de selênio resulta tanto em atividade enzimática reduzida quanto em quantidades reduzidas da enzima; no entanto, quando a ingestão de selênio é aumentada, há aumento da atividade de glutathione peroxidase apenas até um nível platô. Outras proteínas dependentes de selênio são conhecidas, incluindo iodotironina deionidase, que catalisa a conversão de tiroxina para tri-iodotironina e tioredoxina reductase, que reduz nucleotídeos na síntese de DNA.

Cereais, carne e peixes contribuem com a maior parte do selênio da dieta, principalmente na forma dos aminoácidos selenometionina e selenocisteína. Cerca de metade do selênio da dieta é absorvida, sendo a urina a principal rota de excreção. Deficiência de selênio, quando ocorre, é geralmente o resultado de baixa ingestão e foi descrita em pacientes em nutrição parenteral de longa duração e crianças com certas doenças metabólicas herdadas, tratadas com dietas terapêuticas muito estritas, embora tais ocorrências sejam raras. Em algumas áreas da China, onde o selênio do solo é baixo, há deficiência endêmica de selênio e uma cardiomiopatia responsiva ao selênio (doença de Keshan). No entanto, uma ingestão média baixa de selênio também já foi relatada em outros países, sem doenças específicas responsivas ao selênio sendo descritas. No entanto, evidências epidemiológicas mais recentes sugerem maior incidência de câncer em áreas de baixo selênio e alguns países (p. ex., Finlândia) agora adicionam selênio aos fertilizantes usados nas plantações.

Excesso de selênio na dieta causa toxicidade no gado, mas apenas em áreas ricas em selênio na China selenose dietética endêmica foi descrita em humanos. As características incluem “hálito de alho” (devido ao dimetil selênio), deformidade e perda de cabelo e unhas, pele e sintomas gastrintestinais e, em casos severos, problemas neurológicos. Características similares foram vistas em pessoas usando suplementos de selênio que acidentalmente continha vastamente mais selênio do que se esperava. No geral, a toxicidade do selênio parece começar em ingestões apenas dez vezes a ingestão normal, embora o limite possa ser ainda menor na presença de certas doenças, como fibrose cística.

Molibdênio. O molibdênio combina com molibdopterina para formar um cofator de molibdênio, essencial para a atividade das enzimas xantina oxidase, aldeído oxidase e sulfito oxidase.

A necessidade dietética de molibdênio é muito pequena e está presente na maioria das dietas humanas nas carnes, legumes e grãos, de modo que a deficiência dietética é excepcionalmente rara. Deficiência de molibdênio foi reportada em um paciente com doença de Crohn sob NPT, que desenvolveu fadiga, sonolência e intolerância a aminoácidos e que respondeu a suplementação de molibdênio. Há deficiência de molibdênio rara, autossômica recessiva, herdada, que resulta em anormalidades neurológicas severas, retardamento mental, deslocamento das lentes e xantínúria (Cap. 9) nas crianças afetadas, mas não há melhora clínica com a suplementação dietética.

Ingestão dietética elevada de molibdênio pode estar associada a metabolismo alterado de purinas (incidência elevada de gota foi observada em algumas populações) e com alterações pouco compreendidas do metabolismo do cobre.

Manganês. O manganês é um componente de certas enzimas (p. ex., piruvato carboxilase, superóxido dismutase mitocondrial, arginase) e também é um ativador de muitas outras (p. ex., hidrolases, glicosil transferases, quinases, descarboxilases); portanto, a deficiência poderia potencialmente afetar o metabolismo de carboidratos, glicosaminoglicanos e colesterol.

Boas fontes dietéticas de manganês incluem legumes do tipo folhas, cereais não refinados e chá, embora apenas uma pequena proporção (3 a 4%) seja absorvida. O conteúdo corporal de manganês é baixo, com aproximadamente 1/4 deste relativamente fixado nos ossos e as maiores concentrações teciduais no pâncreas e fígado. A rota usual de excreção é a bile.

Deficiência de manganês em animais causa problemas de crescimento, formação defeituosa de colágeno, função reprodutiva deprimida, tolerância à glicose alterada e déficits neurológicos; nos humanos, no entanto, os efeitos da deficiência dietética são menos estabelecidos. Um caso de provável deficiência de manganês ocorreu em um homem submetido a NPT (que apresentou diminuição de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, hipocoloesterolemia, dermatite leve e leve alteração da coloração do cabelo). A toxicidade dietética do manganês é improvável, visto que a absorção é baixa e a excreção na bile e urina, eficientes. Toxicidade já foi registrada entre mineradores de manganês, que desenvolvem uma condição semelhante à Doença de Parkinson, mas isso parece ser devido à absorção de manganês na forma de pó, através dos pulmões e não do intestino. Sinais intensos em T1 na ressonância magnética nuclear (RMN) de cérebro, consistente com deposição de manganês, já foram documentados em pacientes com NPT de longa duração em associação à evidência de Doença de Parkinson e anormalidades neuropsiquiátricas.

Crômio. O principal papel biológico do crômio nos seres humanos parece ser potencializar a ação da insulina, como parte de uma substância de baixo peso molecular ligante de crômio (cromodulina). O crômio também pode ser importante para expressão gênica, metabolismo de lipoproteínas e na manutenção da estrutura dos ácidos nucleicos.

Fontes dietéticas de crômio incluem leveduras, carne, grãos integrais, cogumelos e castanhas. A absorção é muito baixa e a excreção urinária aumenta com a ingestão. A deficiência humana foi primeiramente observada em pacientes de nutrição parenteral de longa duração que desenvolveram intolerância à glicose resistente à insulina e neuropatia. Em animais, a deficiência também causa retardo de crescimento e fertilidade e hipercolesterolemia, mas estes não foram vistos em humanos. No geral, não há evidências conclusivas de que diabetes e hipercolesterolemia estejam associados à deficiência de crômio e nem que suplementação melhore tais condições.

Como constituinte dietético normal, a toxicidade do crômio é improvável. No entanto, a absorção de picolinato de crômio, que é vendido como substituto dietético, é maior do que a partir de outras fontes dietéticas, e já houve relatos de efeitos adversos, incluindo insuficiência renal. A toxicidade industrial de sais de crômio está bem estabelecida e, recentemente, foram identificados efeitos locais e sistêmicos de crômio e cobalto de próteses articulares metálicas.

Fibras

Fibra dietética é um termo usado para descrever polímeros de carboidratos que não são hidrolisados pelas enzimas endógenas do trato gastrointestinal. Estas incluem carboidratos poliméricos comestíveis que ocorrem naturalmente nos alimentos, polímeros de carboidratos que foram obtidos a partir de matéria alimentar bruta artificialmente e certos polímeros sintéticos. A lignina (um carboidrato polimérico complexo contendo resíduos aromáticos) também está incluída nessa definição. As fibras dietéticas são, portanto, uma mistura de substâncias, incluindo polissacarídeos não amiláceos (PNA) e amido e oligossacarídeos que são resistentes à digestão. A maioria das fibras dietéticas consiste em PNA e a consideração do conteúdo de PNA nos alimentos é provavelmente o enfoque mais útil das fibras, em especial pelo fato de que PNA podem ser medidos com mais especificidade que as fibras dietéticas totais.

Os polissacarídeos não amiláceos são um grupo complexo de polímeros que podem ser classificados em uma quantidade de maneiras, por exemplo, de acordo com o monômero constituinte ou se o polímero resultante é solúvel ou não. A celulose é um polímero de glicose, mas, diferentemente do amido, é um glicano não ramificado do tipo beta-1,4. Esta constitui aproximadamente 1/4 dos PNA de uma dieta média no Reino Unido e cerca de metade do PNA insolúvel. Outros polissacarídeos não celulósicos tendem a ser feitos de hexoses (p. ex., glicose nos glicanos solúveis), pentoses (p. ex., arabinose e xilose nos parcialmente solúveis arabinosilanos) ou ácidos urônicos (p. ex., ácido galacturônico nas pectinas solúveis).

A composição exata dos PNA da dieta depende de suas fontes. As fontes mais ricas são cereais integrais, com trigo, milho e arroz contendo principalmente formas insolúveis e aveia, cevada e centeio uma proporção significativa de PNA solúveis. Frutas e legumes apresentam conteúdo de água maior do que cereais e, portanto, o conteúdo proporcional de PNA tende a ser menor, com grãos e castanhas provavelmente sendo a segunda melhor fonte após os cereais. Legumes tendem a conter aproximadamente proporções iguais das frações solúveis e insolúveis, mas, em frutas, isso varia muito, com PNA derivados de ácido urônico sendo a principal forma solúvel.

Uma ingestão dietética pobre em fibras tem sido associada à maior incidência de constipação, doença diverticular, apendicite, doença da vesícula biliar e carcinoma do cólon, embora a base precisa dessas associações ainda seja difícil de compreender.

Analisar os benefícios das fibras dietéticas é complicado devido ao fato de que sua quantificação exata em alimentos é tecnicamente difícil, e estudos tenderam a analisar diferentes tipos e combinações de fibras em diferentes populações. Uma metanálise recente encontrou uma associação inversa entre a ingestão de fibras dietéticas, fibras cereais e grãos integrais e o risco de câncer colorretal, mas nenhuma associação com a ingestão de fibras a partir de frutas e legumes. Possíveis mecanismos para este efeito protetor incluem um aumento do volume das fezes com diluição de carcinógenos fecais e diminuição do tempo de trânsito com redução do contato dos carcinógenos com o epitélio colorretal. A fermentação bacteriana das fibras leva à produção de ácidos graxos de cadeia curta, que podem ter um efeito protetor adicional por reduzir o pH intraluminal. Uma associação inversa similar entre a ingestão de fibras dietéticas e o risco de câncer de mama foi mostrada, e a inibição de reabsorção intestinal de estrógenos com excreção fecal aumentada foi postulada como a base para isso.

Alguns dos PNA solúveis também foram associados à diminuição momentânea da concentração de glicose, insulina e colesterol, mas ainda não há evidência sólida tanto para a ausência dietética de PNA estando implicadas na patogênese do diabetes tipo 2 ou hiperlipidemia quanto para o papel das PNA dietéticas no controle dessas condições, além do fato de que a alta ingestão de PNA tende a ser um marcador para uma dieta mais alinhada com os conceitos atuais de “alimentação saudável”. Maior ingestão de fibras dietéticas está geralmente associada a outros fatores de estilo de vida, tais como maior índice de atividade física, menor consumo de álcool e gordura e menor prevalência de obesidade, que podem atuar como fatores de confundimento ao avaliar seu papel.

Alta ingestão de fibras dietéticas por bebês e crianças pode deslocar alimentos ricos em energia e restringir crescimento. Para os adultos, alta ingestão de alimentos ricos em PNA provavelmente não causa danos, embora possa causar flatulência e há possível aumento do risco de problemas mecânicos do trato gastrointestinal, como volvo colônico. Cátions divalentes podem-se ligar a certos constituintes dos PNA (p. ex., a resíduos de ácido urônico ou fitatos associados), mas isso não parece causar deficiência mineral em uma dieta mista. No entanto, é necessário cuidado ao recomendar suplementos dietéticos com base em fibras, particularmente aqueles ricos em fitatos, para populações limítrofes para equilíbrio mineral (p. ex., farelo de aveia não processado para os idosos).

AVALIAÇÃO DO *STATUS* NUTRICIONAL

Geral

É importante ser capaz de avaliar o *status* nutricional, não apenas em grandes pesquisas, tentando definir os valores de referência dietéticos, mas também para determinar se as necessidades nutricionais de pacientes individuais estão sendo suprimidas, para identificar pacientes com provável maior morbidade e mortalidade sem suporte nutricional e para monitorar progresso com o tempo.

No entanto, a vasta gama de nutrientes individuais e o fato de que o *status* nutricional é refletido em todos os compartimentos do corpo, nem todos sendo facilmente acessíveis para avaliação, significam que avaliações precisas são difíceis de serem feitas. As várias técnicas que são utilizadas incluem:

- Avaliação clínica
- Avaliação nutricional
- Medida de índices antropométricos
- Avaliação funcional

Técnicas laboratoriais

Avaliação clínica

Evidências de alterações nutricionais podem-se tornar aparentes durante o processo clínico normal de anamnese e exame físico. O histórico deve avaliar ingestão normal de alimentos e preferências dietéticas, o peso usual do paciente e quaisquer alterações de peso sem causa aparente. Qualquer dificuldade em mastigar ou engolir é importante, juntamente com sintomas gastrointestinais, tais como anorexia, náusea, vômito ou hábitos intestinais alterados. No histórico médico, qualquer doença crônica pode ter efeitos no *status* nutricional e cirurgia envolvendo o trato gastrointestinal ou órgãos associados pode ter implicações, assim como fatores socioeconômicos são importantes em termos de disponibilidade de alimentos, adequação da preparação e suporte geral.

O exame físico pode revelar sinais clínicos sugestivos de depleção nutricional generalizada (p. ex., perda de massa muscular, edema); evidências de deficiência de nutrientes específicos, conforme descritas anteriormente, podem também estar presentes.

Avaliação dietética

A avaliação dietética envolve revisar a ingestão de alimentos e seus componentes dietéticos individuais e comparar a quantidade consumida com os valores de referência para avaliar se deficiência ou excessos são prováveis. Para ser o mais exato possível, isso envolveria pesar todos os alimentos ingeridos e analisar sua composição química, o que é obviamente impraticável para os objetivos clínicos. Portanto, uma aproximação de ingestão alimentar deve ser feita com referência a tabelas de nutrientes para calcular o conteúdo nutricional (Ashwell).

Métodos para avaliação dietética podem ser divididos entre aqueles que registram a ingestão atual, relembram ingestão passada ou estimam ingestão típica. O registro da ingestão atual pode ser feito quantitativamente, por meio do qual toda comida é pesada ou medida antes de ser ingerida. No entanto, isso é invasivo mesmo que por curto período de tempo, e uma técnica alternativa é o paciente descrever a quantidade de alimento ingerido; atlas fotográficos estão disponíveis para melhorar a exatidão. Os métodos de lembrança da ingestão passada envolvem perguntar ao paciente o que foi consumido, geralmente em um período de 24 horas. Enquanto esses métodos falham na exatidão e tendem a subestimar a ingestão, eles podem revelar áreas de deficiência ou de excesso, e que requerem avaliação mais precisa. Questionários de frequência para alimentos avaliam o consumo típico de alimentos em um período mais longo. Podem ser particularmente úteis para estudos populacionais – por exemplo, avaliação de consumo de vitamina D entre os idosos.

Medidas antropométricas

Avaliação clínica pode frequentemente indicar sub ou supernutrição. No entanto, um paciente previamente bem-nutrido, pode estar em estado nutricional negativo por um longo período antes de se apresentar clinicamente subnutrido. A antropometria corresponde a medidas do corpo humano e há vários índices antropométricos que são indicadores nutricionais úteis como linha de base para avaliação inicial e como ferramenta para monitoramento contínuo.

Altura e peso. Em adultos, o peso corporal pode ser usado como uma medida de nutrição de várias maneiras. O peso de um indivíduo pode ser comparado com o peso “ideal” ou desejável utilizando-se tabelas, embora atualmente seja comum calcular o índice de massa corporal (IMC) (Tabela 10.2) neste contexto. O IMC pode ser usado para graduar a severidade da obesidade ou de deficiência energética crônica; no entanto, não é capaz de distinguir entre massa gorda e massa magra, por ser menos representativo em pacientes que apresentam grande quantidade de massa magra (p. ex., atletas ou pacientes com retenção de peso devido à retenção de fluidos). Variações do IMC entre grupos étnicos também são documentadas. Em situações em que não é possível medir a altura (p. ex., imobilidade, doenças da coluna), índices alternativos como o demispan – a distância entre a base do dedo indicador e anelar e a fossa jugular externa – podem ser usados para calcular o IMC.

TABELA 10.2 Índice de massa corporal (IMC)

O IMC é calculado pela fórmula

$$\frac{\text{peso em kg}}{(\text{altura em metros})^2}$$

IMC	Descrição	Grau de obesidade ou deficiência crônica de energia
< 16	Deficiência de energia crônica	III
16 – 16,9	Deficiência de energia crônica	II
17 – 18,4	Deficiência de energia crônica	I
18,5 – 24,9	Desejável	
25 – 29,9	Sobrepeso (ou pré-obeso)	
30 – 34,9	Obeso	I
35– 39,9	Obeso	II
> 40	Obeso	III

O “desejável” e outros intervalos são para indivíduos adultos brancos – os intervalos são provavelmente diferentes para outros grupos étnicos, por exemplo, entre os asiáticos, os riscos associados a sobrepeso começam a subir acima de 23 kg/m².

Em pacientes doentes, o cálculo do peso perdido como porcentagem do peso usual pode ser útil, com perda de peso de mais de 10% sendo um indicador de evolução clínica ruim. Contudo, a determinação de perda de peso através do histórico já foi provada como sendo inexacta.

No Reino Unido, é recomendado que todos os pacientes sejam rastreados para risco nutricional quando se apresentam a um médico ou outro profissional de saúde e, em instituições onde ficam internados (tanto hospitais quanto casas de repouso), em intervalos regulares. Uma ferramenta adequada para esse propósito é a Ferramenta Universal para Triagem de Desnutrição (do inglês, *Malnutrition Universal Screening Tool* [MUST]), que considera o peso e a perda de peso não intencional e/ou a probabilidade de ingestão inadequada de nutrientes no futuro (veja Leitura Complementar, adiante, para mais detalhes).

Em pacientes hospitalizados, medições seriadas de peso são de valor no monitoramento do *status* nutricional, particularmente onde o suporte nutricional está sendo oferecido. Mudanças agudas são invariavelmente devido a alterações no balanço líquido (a menos que problemas técnicos sejam responsáveis), mas tendências a longo prazo refletem alteração tecidual. Enquanto o paciente é ambulante, medidas de peso devem ser simples para obter e registrar, embora possa ser surpreendentemente difícil em uma ala hospitalar cheia.

A nutrição é um fator importante no crescimento e, entre as crianças, a medição da altura e estimativa da taxa de crescimento é uma parte importante da avaliação do *status* nutricional, além da medição do peso.

Medidas de circunferência. Em pacientes confinados no leito, tanto por falta de debilidade quanto pelo movimento restrito por múltiplas manguieiras de fluidos, as medidas de peso são difíceis de obter, a menos que o paciente esteja em uma cama especial (e cara) que faz pesagem. Nessas circunstâncias, alguma ideia de volume tecidual pode ser obtida pela medida da circunferência do braço (MAC), feita com uma fita-métrica. A fita deve ser posicionada ao redor do braço não dominante, no ponto médio entre o acrômio (extremidade do ombro) e o processo do olécrano (extremidade do cotovelo). Padrões de referência relacionados com sexo e idade estão disponíveis para as medidas brutas, que incluem músculo, gordura e ossos; além disso, tentativas podem ser feitas para refinar a medida para refletir massa muscular exclusivamente. O primeiro estágio é corrigir para gordura, pela inclusão da medida da dobra de pele do tríceps (TSF, adiante) e usando a fórmula (MAC-(π ×

TSF)) para derivar a circunferência muscular do braço médio. Isso pode ser ainda mais manipulado para fornecer a área muscular não corrigida e, finalmente, um ajuste feito para a contribuição do úmero, para fornecer área muscular corrigida. Esta última pode, então, ser usada para estimar a massa muscular total do corpo, embora haja dificuldade para fazer as duas medições originais com exatidão; a margem de erro neste ponto é relativamente alta. No ambiente de pesquisa, absorptometria de raio X de dupla energia (DEXA) tem sido usada para fazer medidas semelhantes da composição corporal.

Enquanto esses valores calculados podem ser úteis em pesquisas epidemiológicas, em suporte nutricional, a medição inicial da MAC isoladamente pode auxiliar na indicação de necessidade de suporte e medidas seriadas auxiliam na avaliação do sucesso do tratamento; no entanto, mudanças a curto prazo têm mais probabilidade de serem decorrentes de imprecisão na medida do que de alterações do volume tecidual. Medidas da circunferência da panturrilha podem ser usadas de maneira similar.

Outro parâmetro de “circunferência” que pode ser útil na avaliação dos riscos para a saúde de obesidade moderada é medir a circunferência da cintura e do quadril e calcular a relação cintura/quadril. Isso reflete a distribuição de gordura mais do que o grau de obesidade; o risco de doença cardíaca isquêmica e de acidentes vasculares aumenta agudamente com a relação cintura/quadril de mais de 1 para homens e 0,8 para mulheres. Ainda de maneira mais simples, a medida da circunferência da cintura isoladamente pode ser usada neste contexto, com um aumento significativo no risco cardiovascular sendo associado a medidas de cintura acima de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres (na população caucasiana).

Espessura da dobra da pele. A medida da espessura da dobra da pele, obtida usando paquímetros, é útil na avaliação e no monitoramento do *status* nutricional em pacientes que não podem ser pesados, além de também ter lugar em pesquisas epidemiológicas. No entanto, a técnica pode apresentar larga variação, tanto para o mesmo observador quanto para observadores diferentes. A imprecisão surge na identificação da localização exata da medida; a maneira como a dobra da pele é pinçada; o modo como o paquímetro é colocado na dobra e o tempo exato da leitura. Alguma melhora no desempenho pode ser conseguida tomando-se a média de três medidas, geralmente no lado esquerdo (ou não dominante). Assim como nas medidas de circunferência, a presença de edema no local da medida pode ser um fator de confundimento adicional.

Uma variedade de locais já foi usada para medida da dobra da pele, mas os mais comuns são tríceps, bíceps, subescapular e suprailíaco. Equações estão disponíveis para o cálculo do conteúdo total de gordura corporal a partir dessas medidas (geralmente para fins de pesquisa), mas isso assume que a gordura do subcutâneo reflete a gordura corporal total, o que nem sempre é o caso: homens obesos tendem a depositar mais gordura intra-abdominal que mulheres, e já foi demonstrado que a gordura visceral e a subcutânea são biologicamente distintas. Na prática clínica, o peso corporal é mais útil que a espessura das dobras da pele no manuseio da obesidade; no entanto, em pacientes desnutridos, este último pode ser útil. Referências relacionadas com idade e sexo são publicadas (p. ex., espessura da dobra do tríceps) e, então, a medida na apresentação pode identificar casos de desnutrição: uma dobra de pele do tríceps < 5mm quase sempre reflete baixos estoques de gordura corporal. Medidas seriadas podem auxiliar no monitoramento do suporte nutricional, mas, novamente, mudanças no curto prazo são mais provavelmente decorrentes da imprecisão na medição do que a mudanças repentinas no armazenamento dos estoques de gordura.

Avaliação funcional

Os efeitos do *status* nutricional em certos aspectos da função do organismo podem ser usados na avaliação da desnutrição, embora com graus variáveis de sucesso. O melhor exemplo é provavelmente o efeito da deficiência hematótica sobre a morfologia das células vermelhas, em que, por exemplo, uma imagem hipocrômica, microcítica pode ser a primeira indicação de deficiência de ferro e macrocitose de deficiência de vitamina B12 ou folato (Cap. 26).

Testes funcionais de massa muscular também são usados como, por exemplo, força de preensão, extensão isométrica do joelho e resposta a estímulos elétricos. No entanto, enquanto a força muscular correlaciona com a massa muscular em indivíduos normais, há muitos fatores não nutricionais que podem causar fraqueza em pacientes doentes e desnutrição isolada deve ser bastante severa antes que a força diminua. Há também a possibilidade de que medições repetidas possam ter um efeito de treinamento nos músculos envolvidos.

As proteínas viscerais são, às vezes, desproporcionalmente diminuídas na deficiência proteica e várias medidas de função visceral são usadas na avaliação nutricional. Duas destas são discutidas adiante.

Proteínas secretórias hepáticas. O fígado sintetiza a maior parte das proteínas plasmáticas circulantes (com exceção das imunoglobulinas) e, em estudos epidemiológicos, há clara correlação entre a concentração plasmática dessas proteínas e outros marcadores de desnutrição. Por exemplo, em adultos que estão saudáveis, uma albumina plasmática < 35g/L e uma transferrina plasmática < 1,5g/L geralmente indicam desnutrição proteica. Já que a maioria destas proteínas pode ser medida facilmente, há tentação em usá-las como marcadores nutricionais em pacientes individuais, mas há muitas armadilhas para quem não estiver atento.

A albumina é provavelmente a proteína plasmática mais frequentemente medida, e baixas concentrações podem refletir uma deficiência de ingestão proteica. Contudo, deve ser lembrado de que síntese diminuída pode ser devido a outros fatores (p. ex., doenças hepáticas) e que a concentração plasmática também é afetada por balanço fluídico, perda de proteínas, catabolismo tecidual e distribuição de albumina ao longo dos vários compartimentos corporais. Também deve ser lembrado que, enquanto a concentração intravascular de albumina é relativamente alta, mais da metade da massa total de albumina é, na verdade, extravascular. É digno de nota que, na desnutrição não complicada, concentrações plasmáticas de albumina podem-se manter normais por um período de tempo relativamente longo (a taxa catabólica diminui); enquanto, na sepse, a concentração pode cair significativamente em um período muito mais curto.

Mesmo em circunstâncias em que a concentração de albumina plasmática reflete o *status* nutricional, a meia-vida relativamente longa (20 dias) significa que ela não responde a mudanças rápidas e, portanto, é feita a avaliação de outras proteínas plasmáticas com tempos mais curtos de meia-vida. Estas incluem transferrina (9 dias), pré-albumina (1 a 2 dias) e proteína ligante de retinol (10 h), mas, infelizmente, todas apresentam problemas semelhantes à albumina e também são afetadas por fatores como a resposta de fase aguda, concentração de estrogênio e fatores relacionados com suas funções específicas (p. ex., deficiência de ferro no caso da transferrina). Determinações seriadas podem ser mais úteis que medições isoladas e medições de um marcador de fase aguda (p. ex., proteína C reativa) ao mesmo tempo podem auxiliar na interpretação. Na prática clínica, a avaliação dessas proteínas raramente contribui para o acompanhamento de pacientes individuais, e não saber avaliar suas limitações pode levar a decisões equivocadas.

A resposta imune. Indivíduos desnutridos são mais suscetíveis a infecções. A concentração plasmática de imunoglobulinas é geralmente mantida, mas a imunidade celular costuma ser prejudicada. A contagem absoluta de linfócitos circulantes é geralmente baixa ($< 2,0 \times 10^9/L$) na desnutrição, embora seja um achado bastante inespecífico.

Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia contra alérgenos comuns podem ser usados para avaliar desnutrição, mas muitos fatores não nutricionais (p. ex., infecção, malignidade, radiação, cirurgia, drogas) afetam a resposta e, em alguns casos, os resultados podem não ser reprodutíveis. Testes *in vitro* da função das células T podem ser uma alternativa, mas, na prática clínica, nenhuma dessas abordagens está em uso rotineiro.

Avaliação laboratorial de nutrientes individuais

Energia

Técnicas laboratoriais não são de uso geral para a avaliação de estoques de energia, seja na forma de gordura ou carboidratos. No entanto, há técnicas para a avaliação de gasto energético que podem ser úteis na avaliação de quanta energia fornecer como parte do suporte nutricional.

A calorimetria direta mede a perda de calor a partir do corpo, que pode ser usada para derivar a taxa metabólica, assumindo que a temperatura corporal permanece constante e nenhum trabalho externo é realizado. A técnica envolve a permanência do sujeito em uma sala especial, isolada, equipada para troca de calor; portanto, não é aplicável na prática clínica geral. A calorimetria indireta mede o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono; e, a partir destes, o quociente respiratório pode ser calculado, junto com o gasto energético (Fig. 10.7). Essa é a técnica usada pelos “equipamentos de medição metabólica” que se tornaram populares em algumas unidades de terapia intensiva.

Quociente respiratório (QR)



$$QR = \frac{\text{Volume de CO}_2 \text{ produzido}}{\text{Volume de O}_2 \text{ consumido}} \text{ por unidade de tempo no equilíbrio}$$

QR quando metabolizando fontes individuais de energia

Carboidrato	1
Gordura	0,7
Proteína (média)	0,8
Excesso de energia usado para síntese de gordura	>1,01

Gasto energético

No equilíbrio

Energia liberada dos alimentos

É proporcional a

Oxigênio consumido

A quantidade de energia liberada por litro de oxigênio varia com diferentes alimentos, mas, na média, é em torno de 4,82 kcal por litro de oxigênio (em condições-padrão de temperatura e pressão). Portanto:

$$\text{Produção de energia (kcal)} = \text{litros de oxigênio consumido} \times 4,82$$

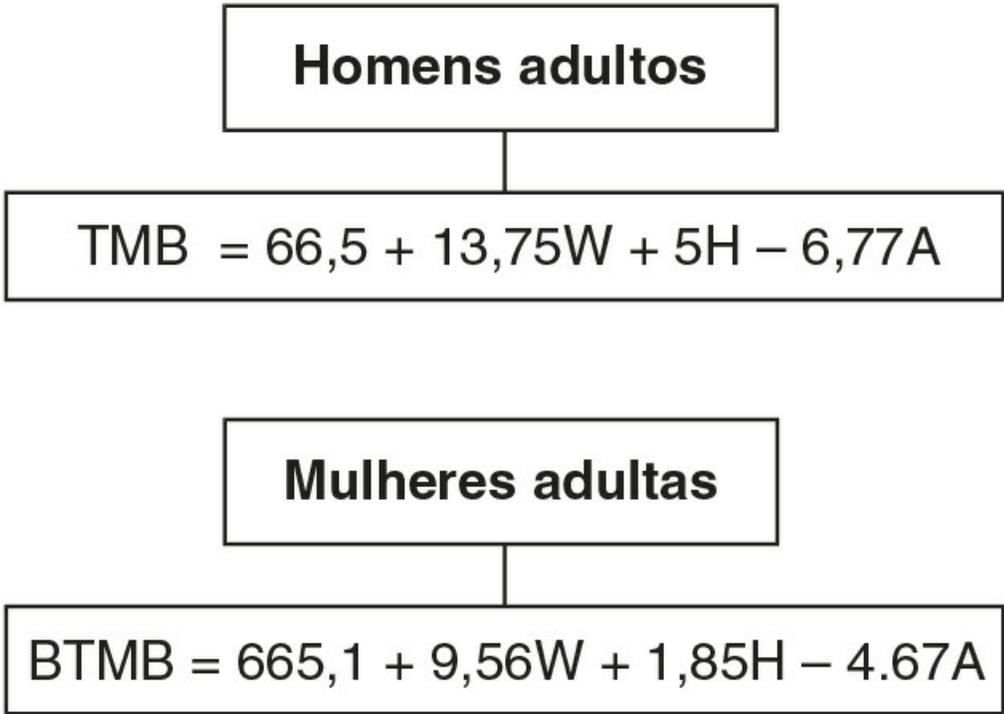
Uma estimativa mais exata pode ser obtida pelo uso da medida de excreção de nitrogênio para avaliar o metabolismo proteico e o QR para avaliar as proporções relativas de carboidrato e gordura sendo usadas

FIGURA 10.7 ■ Cálculo do quociente respiratório e gasto energético.

O uso de água duplamente marcada (contendo os isótopos estáveis ^2H e ^{18}O) produziu novos dados sobre gasto energético total em indivíduos em seu ambiente regular, mas a técnica não é adequada para a avaliação de pacientes. A frequência cardíaca também pode ser utilizada como um índice de metabolismo energético, mas, embora a avaliação seja obviamente muito mais fácil, a relação entre a frequência cardíaca e gasto energético não é linear, e há muitos fatores de confundimento; portanto, pode ser útil em estudos de grupos de pessoas, mas não individualmente.

A taxa metabólica basal (TMB) pode ser estimada para indivíduos saudáveis a partir de informações como idade, sexo, altura e peso, usando as equações de Harris-Benedict (Fig. 10.8), Schofield (Fig. 10.9) ou similares, e para pacientes doentes, ajustes adequados podem ser feitos para a doença específica, piroxia, mobilidade etc. Contudo, quanto mais doente o paciente, menor a probabilidade de que o número calculado reflita fielmente o gasto energético total.

Em indivíduos livres de doença, as seguintes formulas dão uma estimativa da TMB em kcal/24h



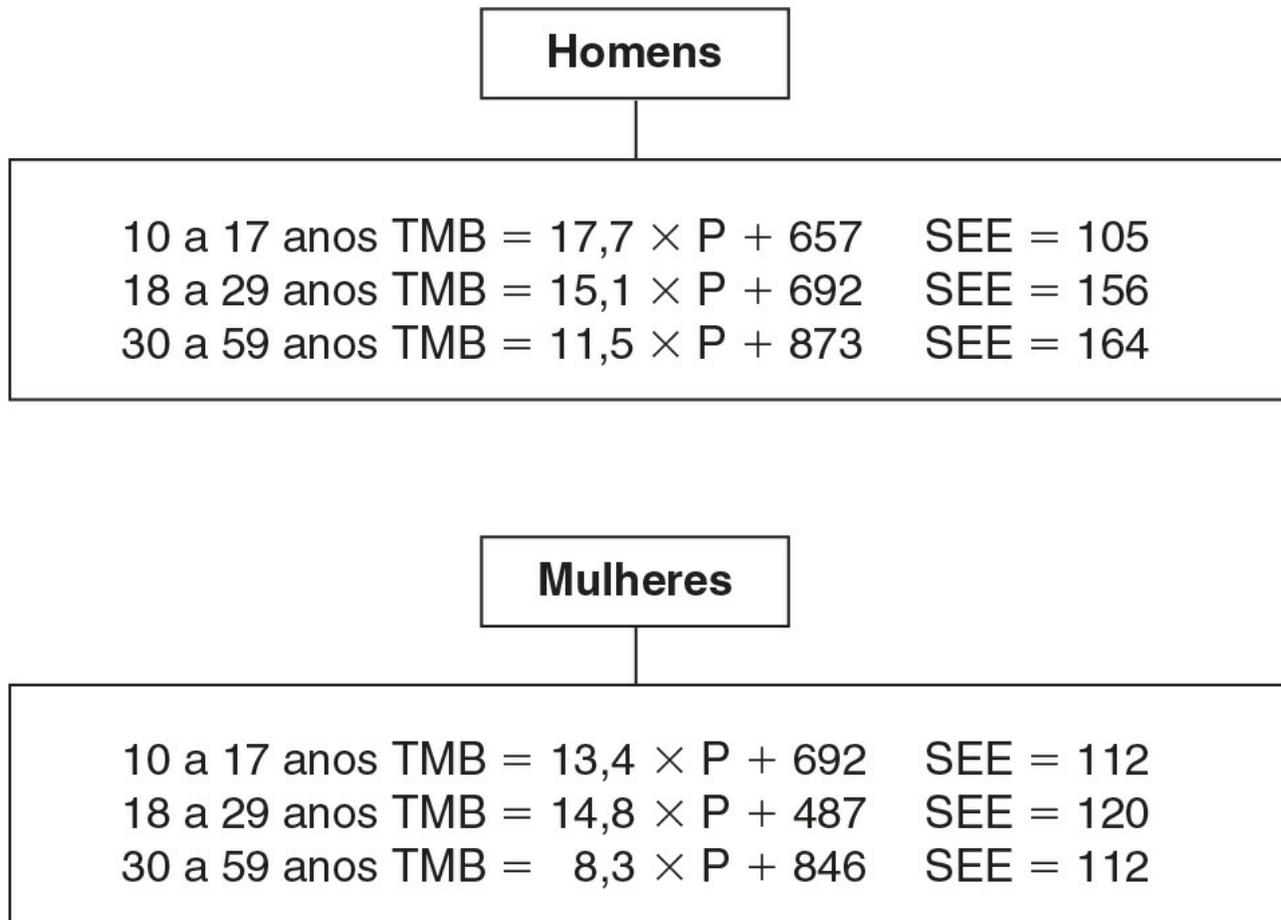
P = peso corporal em kg

A = altura em cm

I = idade em anos

FIGURA 10.8 ■ Equações de Harris-Benedict para o cálculo da taxa metabólica basal (TMB).

Como simples alternativa para as equações de Harris-Benedict, as seguintes equações podem ser usadas para calcular a TMB em kcal/24h



P = Peso corporal em kg
SEE = erro padrão da estimativa (a TMB verdadeira está no intervalo calculado pela $TMB \pm SEE$)

FIGURA 10.9 ■ Equações de Schofield para o cálculo da taxa metabólica basal (TMB) em kcal/24h.

Proteínas

Testes laboratoriais para proteínas viscerais já foram discutidos em testes funcionais do *status* nutricional. No entanto, há um número de outros testes que avaliam proteínas corporais totais (predominantemente músculo).

O nitrogênio corporal total pode ser medido por ativação de nêutron (uma estimativa do conteúdo total de proteínas corporais é simplesmente obtido pela multiplicação deste número por 6,25) e isso pode demonstrar mudanças ao longo de um período de apenas algumas semanas. A técnica, no entanto, é cara e envolve uma dose significativa de radiação; portanto, é usada apenas como ferramenta de pesquisa. Quase todo o potássio corporal é intracelular; não há praticamente nenhum em adipócitos e o potássio no esqueleto e eritrócitos não está prontamente disponível para troca; assim, o potássio intercambiável medido usando diluição de ^{42}K é uma medida de massa livre de gordura. Por meio do monitoramento tanto do conteúdo total de nitrogênio quanto de potássio, pode ser demonstrado que perdas de nitrogênio na desnutrição são relativamente maiores a partir de tecidos magros (alto conteúdo de potássio) do que a partir de tecidos fibrosos (baixo conteúdo de potássio).

Medidas de impedância bioelétrica também têm sido usadas para prever massa magra. Contudo, a técnica atualmente mede o conteúdo total de água e a extensão para massa magra assume um nível constante de hidratação, o que pode nem sempre ser o caso, particularmente entre indivíduos doentes.

Fora do ambiente de pesquisa, uma avaliação direta da massa muscular pode ser obtida da excreção de 24 horas de creatinina, um metabólito da creatina muscular. Isso pode ser corrigido pela altura (relação creatinina/altura) e valores-padrão

estão disponíveis. No entanto, a excreção de creatinina urinária flutua (p. ex., com exercícios, pirexia, ingestão de carne), e a técnica depende de coleta urinária total e função renal normal; portanto, na prática, não é amplamente utilizada.

Às vezes, pode ser útil para avaliar balanço nitrogenado. A entrada de nitrogênio pode requerer análise dietética ou, para pacientes recebendo formulação enteral ou parenteral, já será sabida. A saída de nitrogênio para fins de pesquisa envolve a análise das fezes e urina para conteúdo total de nitrogênio; contudo, no passado, com objetivos clínicos, nitrogênio da ureia urinária foi medido e ajustes-padrão foram feitos para nitrogênio urinário não ureico e nitrogênio fecal. Esse enfoque foi válido para paciente em estado razoavelmente bom (assumindo que a urina não estivesse infectada com organismos degradadores de ureia), mas diverge do nitrogênio verdadeiro excretado pelos pacientes com doenças mais severas; seu uso, portanto, não pode ser recomendado.

Vitaminas

Às vezes é útil avaliar os estoques corporais de vitaminas lipossolúveis, conforme definido adiante, mas medir as vitaminas hidrossolúveis (com exceção da vitamina B₁₂ e folato, [Cap. 26](#)) raramente é necessário. Isso se deve ao fato de que estes são relativamente não tóxicos e, se há suspeita de deficiência, uma tentativa de terapia é segura e mais simples do que tentar medí-los. A interpretação de dados laboratoriais não é isenta de dificuldades – algumas vitaminas são afetadas pela resposta de fase aguda, por exemplo, a concentração de vitamina D pode cair até 40%; portanto, a diferenciação da deficiência verdadeira pode ser difícil. A medição de concentrações de algumas vitaminas em eritrócitos, em vez de plasma durante a fase aguda, já se mostrou ser mais representativa dos estoques corporais.

Vitamina A. A definição padronizada de deficiência de vitamina A é em termos de estoques hepáticos de retinol, mas este não é um indicador prático. Por convenção, uma concentração plasmática de retinol < 0,7 μmol/L é usada para definir deficiência. No entanto, a concentração plasmática de retinol tende a ser mantida com uma grande quantidade de reserva hepática, tornando-o um detector insensível de deficiência; como o retinol é carregado ligado à proteína ligante de retinol (RBP) no plasma, condições que reduzem a concentração de RBP (p. ex., doença hepática) podem diminuir a concentração plasmática de retinol sem refletir que há estoques diminuídos. O diagnóstico de deficiência de vitamina A costuma ser feito clinicamente. A resposta a uma dose-teste de vitamina A pode auxiliar a distinguir deficiência verdadeira de deficiência funcional devido a uma falta de RBP. No primeiro, a concentração plasmática de vitamina A se eleva significativamente em poucas horas; no último, não. Ingestões muito altas de retinol podem aumentar a concentração plasmática.

Carotenos plasmáticos também podem ser medidos e, no geral, refletem a ingestão dietética. Avaliação dietética é geralmente tudo que é necessário para isso, mas a medição é ocasionalmente útil para estabelecer se uma coloração específica da pele é decorrente de hipercarotenemia ou não.

Vitamina D. Pacientes com deficiência nutricional de vitamina D podem apresentar sintomas e sinais clínicos; suspeita pode ser levantada pelo achado de atividade aumentada de fosfatase alcalina. O cálcio plasmático pode estar baixo, mas, geralmente, está dentro da faixa de referência como resultado de hiperparatireoidismo secundário, que pode resultar em baixa concentração plasmática de fosfato.

A principal forma de armazenamento de vitamina D no corpo é o 25-hidroxicolecalciferol e esta também é a principal forma no plasma, onde está ligado a uma proteína de ligação específica. A medição de 25-hidroxicolecalciferol fornece um indicador útil dos estoques de vitamina D: a faixa de referência para 25-hidroxicolecalciferol total sendo na ordem de 50 a 140 nmol/L, embora o resultado deva ser interpretado com atenção para a época do ano, visto que pode haver variação sazonal da ordem de duas vezes em regiões temperadas. Concentrações < 50 nmol/L indicam insuficiência de vitamina D, que pode-se beneficiar de suplementação, e valores < 25 nmol/L sugerem deficiência.

Também é possível medir o metabólito ativo de vitamina D (1,25-di-hidroxicolecalciferol, calcitriol), embora seja mais difícil, visto que as concentrações plasmáticas são aproximadamente mil vezes mais baixas que as de 25-hidroxicolecalciferol. Sua síntese costuma ser finamente regulada e as concentrações não refletem o *status* de vitamina D. Tais medidas tendem a ser necessárias apenas em investigações de doenças herdadas raras do metabolismo e ação da vitamina D ([Cap. 30](#)).

A toxicidade da vitamina D pode ocorrer se suplementos são dados, visto que a diferença entre ingestões apropriadas e tóxicas é muito pequena. Isso costuma ser detectado no laboratório como hipercalcemia, que melhora quando os suplementos são reduzidos ou interrompidos, mas é ocasionalmente necessário confirmar o diagnóstico com medições plasmáticas de vitamina D.

Vitamina E. O *status* de vitamina E é avaliado por medição da concentração plasmática de tocoferol, mais comumente por cromatografia líquida de alta *performance*. Aumentos da concentração plasmática de lipoproteína tendem a resultar em aumentos no tocoferol plasmático; portanto, pode ser apropriado, em algumas circunstâncias (p. ex., em pacientes com

colestase ou se a concentração plasmática de tocoferol estiver baixa, para confirmar a deficiência), expressar o resultado como a relação tocoferol/colesterol.

Vitamina K. Embora seja possível medir vitamina K no plasma, o enfoque laboratorial usual é medir a concentração de fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Na deficiência de vitamina K, estes estão presentes em quantidades normais, mas em um estado não funcional (proteínas formadas na ausência de vitamina K – PIVKA) e, portanto, um ensaio funcional, convencionalmente o tempo de protrombina ou a relação internacional normalizada (INR) são usados (embora o tempo de tromboplastina parcial ativada também seja anormal na deficiência de vitamina K).

Não há teste geral disponível de excesso de vitamina K, principalmente porque sua falta de toxicidade torna o teste desnecessário.

Tiamina. O fator isolado mais importante na detecção da deficiência de tiamina é um alto índice de suspeita clínica, e o teste confirmatório mais seguro é uma tentativa de suplementação de tiamina, visto que o atraso pode ser danoso em um paciente com deficiência. No entanto, assumindo que amostras apropriadas podem ser coletadas sem atrasar o tratamento, há testes laboratoriais que podem ser usados para avaliar o *status* de tiamina.

Métodos estão agora disponíveis para medição de tiamina e seus ésteres de fosfato no sangue total, mas devido à baixa concentração e consequentes problemas analíticos, alguns laboratórios ainda usam testes funcionais de deficiência de tiamina, o mais comum sendo provavelmente a medida de transcetolase de eritrócitos com e sem adição de tiamina pirofosfato (TPP). Em indivíduos normais, a melhora da transcetolase por TPP chega a 15%, mas pode ser aumentada a até 25% em deficiência severa. Avaliação da tiamina urinária pode ser usada, com valores baixos sendo encontrados em estados de deficiência clínica. A discriminação pode ser aumentada se a porcentagem de excreção de uma dose-teste for medida; uma maior proporção é retida na deficiência.

Riboflavina. O enfoque laboratorial para a avaliação de riboflavina (vitamina B₂) é similar ao da tiamina. Excreção urinária pode ser medida e uma eliminação de 0,5 a 0,8mg/24h provavelmente indica ingestão adequada, mas não necessariamente reflete o conteúdo corporal total. Fatores como idade, atividade física e doença também podem influenciar a excreção urinária. A discriminação pode ser melhorada pela medição da porcentagem de excreção de uma dose-teste de riboflavina, uma maior proporção sendo retida em estados de deficiência.

No sangue, cerca de 90% da riboflavina está presente nos eritrócitos. Isso pode ser medido diretamente, mas a medição da glutatona redutase das hemácias é provavelmente mais útil. A enzima é flavina adenina dinucleotídeo (FAD) dependente, de modo que a atividade cai na deficiência de riboflavina, mas é restabelecida após adição de FAD. Um aumento na atividade de 30% ou mais confirma a deficiência de riboflavina. O teste avalia o *status* de riboflavina a longo prazo e é muito sensível. Não pode ser usado se também houver deficiência de glicose 6-fosfatase eritrocitária.

Nicotinamida. Testes laboratoriais do *status* de nicotinamida tendem a não ser inteiramente satisfatórios, possivelmente porque nenhum teste funcional específico já tenha sido desenvolvido. Abordagens usadas até a atualidade incluem a medição de concentração de NAD no sangue total e excreção urinária de metabólitos de nicotinamida, particularmente 1-metil nicotinamida.

Vitamina B₆. Uma variedade de técnicas bioquímicas já foi descrita para a avaliação de vitamina B₆. Excreção urinária de ácido 4-piridóxico reflete a ingestão dietética imediata e piridoxal 5-fosfato no sangue também pode ser medido, mas enfoques indiretos são menos exigentes do ponto de vista técnico e têm sido mais amplamente adotados.

Em indivíduos deficientes de vitamina B₆, a excreção urinária de ácido xanturênico mostra um significativo aumento após uma carga de L-triptofano, e esta é a base do teste de carga de triptofano. Isso é relativamente fácil de realizar e tem sido amplamente utilizado, mas a interpretação dos resultados requer precaução, visto que há um número de outros fatores que podem afetar o metabolismo do triptofano. O teste mais útil atualmente disponível é provavelmente a medida da atividade de aminotransferases de eritrócitos (p. ex., aspartato aminotransferase), com e sem a adição de piridoxal 5-fosfato, em uma técnica análoga àquela usada para a avaliação funcional de tiamina (transcetolase eritrocitária) e riboflavina (glutatona redutase eritrocitária). A atividade de aminotransferases plasmáticas também é afetada por deficiência de vitamina B₆, mas as amplas flutuações vistas nas doenças a tornam menos útil que a atividade eritrocitária nesse contexto.

Ácido pantotênico. Testes do *status* de ácido pantotênico são raramente necessários e nenhum teste bioquímico se tornou aceito amplamente. O próprio ácido pantotênico pode ser medido em urina e soro, a excreção urinária sendo mais imediatamente afetada por ingestão dietética. Avaliação do conteúdo eritrocitário de coenzima A pode ser um teste funcional do *status* de ácido pantotênico.

Biotina. Técnicas foram descritas para a avaliação de biotina tanto na urina quanto no sangue. Contudo, estes não são simples e, na prática, o *status* de biotina é raramente avaliado bioquimicamente.

Vitamina C. A vitamina C pode ser medida no plasma, leucócitos e urina. Infelizmente, nenhum destes é inteiramente satisfatório na avaliação da vitamina C. A concentração plasmática tende a refletir ingestão recente e, portanto, vai cair com ingestão menor antes que os estoques corporais sejam depletados. A vitamina C dos leucócitos (papa leucocitária) provavelmente reflete os estoques corporais de modo melhor que a concentração plasmática, mas a medida é tecnicamente difícil, requer grande quantidade de sangue e, se o conteúdo da papa leucocitária for medido, qualquer anormalidade nas proporções relativas de leucócitos e plaquetas vai introduzir erros.

O ascorbato urinário pode ser medido com relativa facilidade em uma amostra fresca, e a quantidade diminui significativamente na deficiência. No entanto, a técnica não é muito específica, e vários testes de saturação de ácido ascórbico já foram desenvolvidos para melhorar isso. Estes todos assumem que, se os estoques corporais estão depletados, a maior parte de uma dose padrão diária de ácido ascórbico será retida até que os estoques estejam repletos; feito isso, quantidades relativamente maiores de ascorbato aparecem na urina. Tais testes não são perfeitos, mas são simples de serem realizados e parecem ser satisfatórios caso seja necessário confirmar uma suspeita clínica de deficiência de vitamina C. Uma vantagem adicional é que qualquer deficiência é, na verdade, tratada pelo teste.

Elementos-traços

Há um problema geral na avaliação de estoques corporais de elementos-traços, visto que a concentração plasmática não está necessariamente relacionada com o conteúdo tecidual, como está evidente na seguinte discussão.

Zinco. A avaliação do *status* de zinco corporal não é fácil. A medição de zinco sérico é provavelmente o enfoque mais simples, mas o resultado é influenciado por muitas questões além do total de zinco corporal. Há uma variação diurna com um pico por volta de 10 h, flutuação com ingestão dietética recente e queda com hipoalbuminemia. Também tende a diminuir na doença: por exemplo, na inflamação aguda, interleucina-1 estimula a tomada de zinco pelo fígado; No entanto, em destruição tecidual, o zinco pode ser mantido, visto que ele é liberado dos tecidos, embora o balanço líquido seja, na verdade, negativo com o aumento da perda na urina.

A excreção de zinco urinário também é difícil de interpretar. Valores baixos podem refletir deficiência, mas, mesmo que contaminação ambiental seja evitada, excreção normal ou aumentada não exclui deficiência; perdas urinárias podem até ser a causa da deficiência.

Já que a avaliação do zinco sérico e urinário é geralmente insatisfatória, uma variedade de outros enfoques foi tentada. O zinco capilar está sujeito à contaminação ambiental (p. ex., por certos xampus), o *turn over* é relativamente lento e depende da taxa de crescimento do cabelo. O conteúdo de zinco eritrocitário responde apenas lentamente a mudanças no *status* de zinco, que pode ser rápido (no entanto, é importante o alto conteúdo de zinco dos eritrócitos, na enzima carbonato desidratase, visto que significa que hemólise *in vitro* aumenta a concentração de zinco sérico medido). Alterações nas atividades plasmáticas e teciduais de enzimas dependentes de zinco, como a carbonato desidratase e fosfatase alcalina, forneceram resultados variáveis. O conteúdo de zinco leucocitário correlaciona bem com o conteúdo muscular, mas sua medida não é fácil e requer grandes quantidades de sangue.

O zinco sérico continua uma medição comum, embora insatisfatória do *status* de zinco; algumas autoridades, no entanto, declaram que uma concentração de zinco sérico $< 7 \mu\text{mol/L}$ é uma indicação clara de deficiência. Quando a deficiência real é suspeitada, uma prova terapêutica de suplementação de zinco com cuidadoso monitoramento clínico é provavelmente o melhor enfoque.

Cobre. O diagnóstico da sobrecarga de cobre é discutido nos Capítulos 13 e 14. Na detecção de deficiência de cobre, a concentração plasmática de cobre pode ser baixa, mas a deficiência pode ser mascarada, porque a síntese de ceruloplasmina está aumentada na resposta de fase aguda. A ceruloplasmina também está aumentada na gravidez e por estrógenos exógenos. A medida de ceruloplasmina antes e depois de suplementação moderada de cobre pode ser uma técnica útil; um aumento confirmando deficiência. A interpretação de concentrações de cobre em outros fluidos corporais e tecidos é difícil quando se busca deficiência, embora alterações na atividade de enzimas que contêm cobre como superóxido dismutase podem-se provar úteis testes funcionais da deficiência de cobre no futuro.

Selênio. A concentração plasmática de selênio é um indicador de ingestão recente de selênio, em vez de estoques corporais. A medição do selênio corporal total é usada, mas pode gerar uma figura falsa se houve transfusão sanguínea recente. O selênio no plasma fica ligado a lipoproteínas, que podem diminuir em concentração na desnutrição, causando uma diminuição secundária no selênio plasmático, não necessariamente relacionado com o conteúdo corporal. A atividade das enzimas que contêm selênio, como glutathione peroxidase, tende a diminuir na deficiência de selênio e pode ser um melhor indicador funcional, mas não está claro se a medição é mais bem feita em eritrócitos, plaquetas ou até mesmo plasma. Excesso de

selênio é excretado na urina; portanto, medições urinárias são úteis em suspeita de toxicidade, mas não são úteis na deficiência.

Molibdênio. Concentrações plasmáticas e urinárias de molibdênio são normalmente muito baixas e medições nestes fluidos não são úteis na detecção de deficiência. Excreção urinária aumentada de xantina e sulfito, que diminui com suplementação de molibdato, pode ser um enfoque útil na confirmação da suspeita de deficiência.

Manganês. A medição de manganês plasmático e urinário é útil quando se investiga uma suspeita de toxicidade; no entanto, como a maioria do manganês é intracelular, medições no sangue total são usadas na detecção de deficiência.

Crômio. O crômio plasmático e urinário pode ser medido por espectrometria de massa de plasma por acoplagem indutiva, mas o limite de detecção é tal, que são mais úteis na detecção de toxicidade.

CONCLUSÃO

A nutrição clínica é um tópico enorme, com muitas profissões e especialidades diferentes envolvidas. Testes bioquímicos têm suas limitações para medir o *status* nutricional e, para o bioquímico clínico, é importante estar alerta sobre isso, de modo que os testes não sejam usados de maneira inadequada.

AGRADECIMENTOS

O autor gostaria de agradecer a Stephen K. Bangert que escreveu o capítulo na edição anterior deste livro.

Leitura complementar

Ashwell M, editor. McCance and Widdowson. A scientific partnership of 60 years. London: The British Nutrition Foundation; 1993.

Relato fascinante sobre os primeiros trabalhos na área de nutrição de McCance e Widdowson

Department of Health. (Report on Health and Social Subjects 41) Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the panel on dietary reference values of the committee on medical aspects of food policy. London: HMSO; 1991.

Ainda disponível e um útil ponto de partida para informações sobre nutrientes específicos.

Geissler C, Powers H, editors. Human nutrition. 12th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011.

Décima segunda edição do clássico Human Nutrition and Dietetics, editado anteriormente por Garrow, James e Ralph.

Malnutrition Universal Screening Tool (MUST).

Uma ferramenta em cinco passos para identificar adultos subnutridos, em risco ou obesos. Pode ser baixada no site da British Association for Parenteral and Enteral Nutrition: www.bapen.org.uk. Acesso em novembro de 2012.

Distúrbios nutricionais e seu tratamento

Ruth M. Ayling

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

MALNUTRIÇÃO

Desnutrição energético-proteica em crianças

Deficiência energética crônica em adultos ocidentais

OBESIDADE

Etiologia da obesidade

Causas secundárias da obesidade

Apetite

Controle da obesidade

DOENÇAS ALIMENTARES

Anorexia nervosa

Bulimia nervosa

DIETA NA ETIOLOGIA DA DOENÇA

Cárie dentária

Câncer

DIETA TERAPÊUTICA, SUPLEMENTOS ALIMENTARES E NUTRACÊUTICOS

SUPORTE NUTRICIONAL

Indicações de suporte nutricional

Alimentação enteral

Nutrição parenteral

Síndrome do intestino curto

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

O termo “distúrbios nutricionais” abrange uma gama de condições. Alguns destes distúrbios são principalmente nutricionais e outros não, embora a nutrição seja um fator importante. Isto torna a sua classificação de certo modo arbitrária, mas as categorias a seguir podem ser reconhecidas:

- deficiência específica causada por fornecimento inadequado de nutrientes e, ocasionalmente, excesso de suplemento de um nutriente levando à toxicidade, o que foi discutido no [Capítulo 10](#)
- desnutrição generalizada, que é uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo

- excesso de nutrição generalizada, na forma de obesidade, que se tornou um grande problema de saúde pública
- distúrbios alimentares não são primariamente distúrbios nutricionais, mas apresentam um importante efeito nutricional e consequências metabólicas
- significantes doenças específicas em cuja etiologia fatores dietéticos podem ser importantes. Em alguns casos, pode haver margem para a modificação da dieta alterando o curso da doença (p. ex., hiperlipidemia). Em outros casos, não há essa margem (p. ex., carcinogênese estimulada por um componente da dieta)
- condições em que a dieta não tem nenhum papel na etiologia, mas para as quais a intervenção dietética específica é uma parte essencial do controle (p. ex. fenilcetonúria)
- doenças primariamente não nutricionais nas quais o suporte nutricional pode melhorar os desfechos, especialmente se os pacientes são (ou estão propensos a ser) desnutridos no curso de sua doença.

MALNUTRIÇÃO

A “malnutrição”, muitas vezes, é entendida como uma nutrição inadequada, mas esta definição também inclui o excesso dietético, por isso o termo “desnutrição” deve ser preferido. A desnutrição é um problema de saúde pública no mundo em desenvolvimento. As dietas das populações afetadas tendem a ser deficientes tanto em macro quanto em micronutrientes. A alta prevalência de doenças bacterianas e parasitárias tende a contribuir para a desnutrição. Além disso, um efeito da desnutrição é aumentar a susceptibilidade às infecções. Em crianças, a desnutrição grave é predominantemente um estado de desnutrição energético-proteica (DEP). Em adultos, nos quais as exigências proteicas são relativamente mais baixas (uma vez que o crescimento foi cessado), é utilizado o termo deficiência energética crônica (DEC). No Reino Unido, a desnutrição grave é mais comumente observada em adultos, geralmente em associação com doenças intercorrentes, e será discutido mais adiante neste capítulo.

Desnutrição energético-proteica em crianças

Em nível mundial, a DEP continua a ser o distúrbio mais comum da infância e na adolescência: cerca de 200 milhões de crianças podem estar afetadas significativamente a qualquer momento, e é responsável por mais da metade das mortes no grupo de crianças menores de cinco anos nos países em desenvolvimento. Uma forma de avaliar e categorizar a desnutrição é usando o peso e a altura para a pontuação do escore Z, que compara a altura de uma criança com uma população de referência de crianças de mesmo peso ou altura saudável. O escore Z é expresso em termos de desvio padrão (DP) a partir da média da população de referência. Quando a altura ou o comprimento não podem ser medidos facilmente, a circunferência do braço, que muda pouco em crianças saudáveis com idades entre seis meses e cinco anos, pode ser usada como uma medida de massa corporal magra para identificar a desnutrição. Usando estes métodos, a desnutrição aguda pode ser dividida em moderada e grave. A desnutrição moderada é definida como um peso para a altura ou comprimento no escore Z entre -2 e -3DP. Desnutrição grave é definida por escore Z inferior a -3DP, com uma circunferência de braço menor que 110 mm ou a presença de edema nutricional. A desnutrição moderada ou grave, sem edema nutricional, é denominada marasmo. A desnutrição com edema é denominado kwashiorkor.

O marasmo pode ocorrer em crianças mais jovens que apresentam as maiores necessidades energéticas e susceptibilidade à infecção. As crianças afetadas perdem peso com subsequente perda de gordura subcutânea, perda de massa muscular e fâcies triangular devido à perda de gordura das bochechas. Em adição ao edema, crianças com kwashiorkor apresentam hepatomegalia. Elas também podem apresentar dermatoses e despigmentação do cabelo, sendo esta última atribuída à redução da disponibilidade de tirosina, um precursor da melanina.

A explicação clássica para as duas diferentes síndromes sugere que o marasmo ocorra em uma dieta pobre em proteína e energia, enquanto que a kwashiorkor acontece em uma dieta pobre em proteínas, mas com excesso de carboidratos. No marasmo, a secreção de insulina poderia, portanto, ser baixa, provocando degradação de proteínas do músculo e mobilização de aminoácidos para a síntese hepática de proteínas, particularmente albumina. Já no kwashiorkor, a ingestão de carboidratos relativamente mais elevada conduziria à manutenção de secreção de insulina, com preservação relativa das proteínas musculares, por conseguinte, limitando os aminoácidos disponíveis para a síntese de proteínas hepáticas. A síntese reduzida de albumina e apolipoproteínas levaria a hipoalbuminemia e edema, e acúmulo de lipídios no fígado, respectivamente. No entanto, estudos recentes mostraram que o marasmo e o kwashiorkor podem existir em populações onde as crianças estão se alimentando com dietas semelhantes. Tem sido sugerido que as síndromes clínicas podem, na verdade, refletir diferenças na resposta metabólica à fome – por exemplo, diferentes taxas de oxidação de ácidos graxos –, em vez do conteúdo da dieta.

O tratamento da DEP é o fornecimento de nutrição apropriada e tratamento da infecção associada. O tratamento da desnutrição moderada envolve adição à dieta de suplementos ricos em nutrientes adequados contendo significativo valor

energético e a dose diária recomendada de micronutrientes; exemplos incluem cereais e leguminosas adicionadas a farinhas e lipídios fortificados.

As DEPs graves estão associadas com a atrofia da mucosa do intestino delgado, reduzindo a sua capacidade de digestão e absorção, por isso, produtos líquidos à base de leite, suplementados com potássio e fosfato, são escolhidos para o tratamento, inicialmente administrados em pequenas quantidades. A infusão de fluidos intravenosos deve ser evitada, exceto em crianças com diarreia excessiva. As crianças com kwashiorkor aumentam a concentração de água corporal total com retenção de sódio. Aqueles com marasmo tem hipovolemia crônica com hiperaldosteronismo secundário, embora a ruptura do tecido e perda urinária de potássio tenda a resultar em hipocalemia. No entanto, as crianças com marasmo são particularmente propensas a ter um grau de atrofia cardíaca e volume sistólico reduzido, predispondo a insuficiência cardíaca. Além disso, a redução da gordura subcutânea torna estas crianças susceptíveis à hipotermia e hipoglicemia durante o processo de recuperação.

Deficiência energética crônica em adultos ocidentais

Estudos de pacientes clínicos e cirúrgicos de países desenvolvidos indicam que uma proporção significativa de pacientes tem DEC, embora a variação dos critérios utilizados para definir o que significa a prevalência exata é incerta. É necessário ter cuidado na aplicação da distinção de marasmo/kwashiorkor para tais pacientes, uma vez que é mais provável que a presença de hipoalbuminemia ou edema seja devido à doença subjacente que a desnutrição. No entanto, a DEC grave em tais pacientes tem efeitos importantes. Alterações nos músculos respiratórios aumentam o risco de infecções no peito e podem atrasar a não utilização de um ventilador mecânico. A função miocárdica pode ser prejudicada, e declínios dos músculos esqueléticos podem promover a perda da mobilização muscular, com conseqüente risco de tromboembolismo e feridas. A deficiência crônica de energia também resulta em resistência diminuída a infecções, e a permeabilidade do intestino pode ser aumentada, permitindo a entrada de bactérias e toxinas através da parede do mesmo. A apatia e a depressão prejudicam os esforços ativos na recuperação, podendo comprometer o apetite e piorar a situação.

O reconhecimento da desnutrição em adultos e seu tratamento são considerados mais adiante neste capítulo na seção de suporte nutricional.

OBESIDADE

A obesidade é o excesso de gordura corporal. Para estudos epidemiológicos e levantamentos populacionais, bem como a avaliação clínica de pacientes individuais, o índice de massa corporal (IMC) é frequentemente usado para definir excesso de peso (IMC maior ou igual a 25 kg/m²) e obesidade (IMC maior ou igual a 30 kg/m²). Embora seja um índice útil, o IMC possui alguns problemas, mas métodos alternativos são caros e não estão disponíveis facilmente. Em crianças, existem mudanças significativas entre o IMC com a idade. Recomenda-se que a obesidade em crianças seja definida com referência à percentis de IMC, havendo gráficos disponíveis para este fim. Porém não existe um sistema de classificação universalmente aceito para o IMC. No Reino Unido, sugere-se que os percentis 91 e 95 devam ser utilizados em crianças como indicadores de sobrepeso e obesidade, respectivamente. As estimativas de prevalência de obesidade são suscetíveis a variações devido a diferenças na definição e aos padrões de referências utilizados.

É estimado que pelo menos um milhão de pessoas em todo o mundo estejam com sobrepeso ou sejam obesas e que pelo menos 300 milhões sejam obesas. No Reino Unido, de 1993 até 2010, a proporção de homens e mulheres que estavam com sobrepeso permaneceu estável em 40% para homens e 30% para mulheres. No entanto, houve um aumento gradual na proporção de classificados como obesos de 13,2% dos homens e 16,4% das mulheres em 1993, para 26,2 e 26,1% em 2010. A obesidade está associada com riscos significativos para a saúde e o custo econômico foi estimado em 3 a 8% das despesas totais de saúde. Existe uma relação entre risco de mortalidade e aumento do IMC, que, embora seja mais presente nas pessoas abaixo dos 50 anos de idade, persiste até a nona década de vida. Além disso, existem várias complicações associadas à obesidade ([Tabela 11.1](#)).

TABELA 11.1 Complicações associadas com a obesidade

Sistema	Complicação
Cardiovascular	Doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, hipertensão
Respiratório	Apneia do sono, dispneia
Gastrointestinal	Esteatose hepática, refluxo esofágico, cálculos biliares
Muscular esquelético	Artrite, dor nas costas
Endócrino e metabólico	Diabetes melito tipo 2, resistência a insulina, síndrome do ovário policístico, amenorreia, dislipidemia
Pele	Acanthose nigricans, intertrigo

Etiologia da obesidade

A etiologia da obesidade é complexa, e as influências sobre a gordura corporal incluem fatores genéticos, perinatais, comportamentais e ambientais. Dados epidemiológicos indicam que o consumo de uma dieta com alto teor de gordura e o consumo frequente de *fast food* aumentam o risco de obesidade. Isto é bem demonstrado pelo recente aumento de obesidade nos países em desenvolvimento, cuja população tem substituído sua dieta nativa por uma alternativa mais ocidentalizada e altamente energética. Há também uma estreita relação entre baixos níveis de atividade física e ganho de peso, sendo o tempo de permanência à frente da televisão um fator de risco para obesidade em adultos e crianças.

Estudos em famílias demonstraram que influências hereditárias são importantes para determinar o peso corporal, porém, até então, os estudos genéticos têm se concentrado em formas graves, de início precoce, que são raras. Mutações que resultam na deficiência do receptor de leptina (veja a seguir) têm sido descritas. As crianças afetadas são de peso normal, mas apresentam extrema hiperfagia e ganham peso rapidamente. As crianças com alterações genéticas ou ausência congênita de produtos da pró-opiomelanocortina (POMC) também se tornam obesas, apesar da deficiência de glicocorticoide ser um estado endócrino normalmente associado com a perda de peso. Esses pacientes caracteristicamente têm a pele pálida e o cabelo avermelhado, resultante de uma falta de ação de peptídeos derivados da POMC em melanócitos. Uma série de mutações pontuais em heterozigotos da POMC tem sido encontrada, o que aumenta o risco de obesidade, embora não invariavelmente associada com ele. Mutações heterozigotas no receptor de melanocortina, MC4R, têm sido associadas com obesidade hereditária dominante e foram encontrados em 1 a 2,5% daqueles com um IMC acima de 30 kg/m².

Existem várias condições que a obesidade é uma característica do fenótipo clínico. A maioria destes estão associadas com baixa estatura; isso contrasta com a obesidade simples, onde as crianças tendem a ser altas. Exemplos de síndromes de obesidade pleiotrópicas são mostrados na [Tabela 11.2](#).

TABELA 11.2 Síndromes pleiotrópicas da obesidade

Síndrome	Base genética	Características clínicas
Alstrom	Autossômica recessiva Gene ALMS locado no 2p13	Obesidade e diabetes melito tipo 2 Cegueira Cardiopatia dilatada Perda neurosensorial auditiva Outras: disfunções hepática, pulmonar, renal e urológica
Bardet-Biedl	Autossômica recessiva 14 genes que codificam proteínas BB envolvidas na atividade ciliar	Obesidade Hipogonadismo Déficit intelectual Polidactilia Retinite pigmentosa
Carpenter	Autossômica recessiva Gene RAB23 locado no 6p11	Obesidade Defeitos cardíacos Craniossinostoses Polissindactilia
Prader-Willi	15q 11-13 Sequência impressa	Obesidade e hiperfagia Hipogonadismo hipogonadotrófico Hipotonia Déficit intelectual Baixa estatura Mãos e pés pequenos

Causas secundárias da obesidade

Investigação de pacientes para excluir causas secundárias de obesidade é geralmente pouco utilizada, porém é importante. Características clínicas sugestivas de patologias endócrinas devem ser investigadas, no entanto testes de função dinâmica para excluir doenças raras normalmente não são necessários. O hipotireoidismo deve ser excluído por medidas do hormônio tireoidiano e concentrações de tiroxina livre no soro. A investigação de possível síndrome de Cushing pode ser mais difícil, já que resultados falso-negativos têm sido descrito em síndrome de pseudo-Cushing devido à obesidade. A deficiência do hormônio de crescimento pode levar, também, ao ganho de peso, embora a obesidade mórbida não seja geralmente presente. Associações são, também, reconhecidas entre obesidade e síndrome de ovário policístico, hipogonadismo e insulinoma.

Algumas drogas estão associadas com o ganho de peso. Este efeito é suposto devido ao efeito central sobre o apetite (p. ex., certos anticonvulsivantes e antipsicóticos) ou efeitos metabólicos centrais (p. ex., agentes hiperglicêmicos orais, inibidores de proteases).

Apetite

A homeostase energética é o resultado de um processo integrativo que envolve fatores neurais, humorais e psicológicos que são integrados pelo cérebro para garantir o fornecimento apropriado de nutrientes para as diferentes condições ambientais. No passado, a perda de peso não era uma vantagem evolutiva, portanto, os mecanismos subjacentes à homeostase energética são adaptados para garantir uma poderosa vontade de comer, especialmente após a perda de peso.

Controle central do apetite

O hipotálamo. O centro de controle do apetite está localizado no hipotálamo. O hipotálamo ventromedial atua como centro da saciedade e o hipotálamo lateral como centro de controle da alimentação. Técnicas de histoquímica e imagem molecular indicaram que os núcleos hipotalâmicos envolvidos na regulação da alimentação formam circuitos interconectados, utilizando neuropeptídeos bem como amino neurotransmissores clássicos.

O hipotálamo recebe aferência humoral e neural. Na base do terceiro ventrículo, o núcleo arqueado (Arc; também conhecido como o núcleo infundibular nos seres humanos) é capaz de receber sinais a partir da circulação. A barreira hematoencefálica (BHE) em torno do núcleo arqueado não é completa e isso permite que hormônios, tais como leptina, secretada por adipócitos, e insulina, do pâncreas, tenham acesso à via de sinalização que regula o apetite aferente.

A partir do Arc, projeções monossinápticas são enviadas para outras regiões do cérebro, e as projeções para o núcleo paraventricular (PVN) são importantes para a regulação de ingestão de alimentos. As integrações de sinais periféricos e centrais relativos à homeostase energética têm lugar no Arc. Duas populações de neurônios desempenham esse papel. O peptídeo orexigênico (estimulação de apetite) neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado ao gene agouti (AgRP) estão colocalizados, enquanto em outras populações de neurônios, o peptídeo anorexígeno (inibidor do apetite) transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART) e pró-opiomelanocortina (POMC, precursor do hormônio estimulante de α -melanócito (α MSH)) estão colocalizados. Os neurônios NPY/AgRP inibem os neurônios anorexígenos POMC através das conexões dos interneurônios ácido γ -aminobutírico (GABA)-érgicos. No jejum, há o aumento de NPY e ArRP, enquanto que a expressão de CART e POMC estão reduzidas.

O tronco cerebral. O nervo vago e as fibras simpáticas transmitem sinais de saciedade através do intestino e fígado para o núcleo do trato solitário (NTS) no tronco cerebral. Em áreas como a área postrema, adjacente ao NTS na base do quarto ventrículo, a BHE é incompleta, então permite o acesso de hormônios através da circulação. O tronco cerebral e o hipotálamo estão ligados por projeções que partem do NTS para o PVN e hipotálamo lateral, e do núcleo da rafe para o núcleo arqueado. Os neurônios que expressam o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) recebem aferências dos nervos vagal e glossofaríngeo, integrando as informações sensoriais para os centros do tronco cerebral e do hipotálamo. Embora o tronco cerebral desempenhe um papel na regulação do tamanho das refeições individuais, o hipotálamo é necessário para o equilíbrio de energia a longo prazo da regulação do apetite.

Mensageiros hipotalâmicos

Neuropeptídeo Y. O neuropeptídeo Y é um peptídeo com 36 aminoácidos, membro da família de peptídeos composta pelo NPY, polipeptídeo pancreático (PP) e peptídeo YY (PYY). O neuropeptídeo Y é um de muitos estimulantes potentes da fome. Pelo menos cinco receptores acoplados a proteína G distintos (Y1, Y2, Y4, Y5 e Y6) medeiam as ações de NPY, PYY e PP. Em roedores, administrações repetidas de NPY levaram a hiperfagia associada a obesidade com diminuição da termogênese do tecido adiposo marrom, hiperinsulinemia, hipercorticosteronemia, redução das concentrações plasmáticas de testosterona, e resistência à insulina na musculatura esquelética.

Proteína relacionada ao gene agouti. A proteína relacionada ao gene agouti aumenta a ingestão alimentar por agir como um antagonista de receptores centrais de melanocortina 3 e melanocortina 4 (veja a seguir). Em contraste com efeitos, duração relativamente curta do NPY, a administração central de uma única dose de AgRP em roedores leva ao aumento da ingestão alimentar por no máximo uma semana. Administrações repetidas levaram a hiperfagia e obesidade.

Melanocortinas. As melanocortinas são peptídeos clivados através da sua molécula precursora, a POMC, por clivagem pós-translacional específica em tecido (p. ex., na pituitária anterior, a POMC dá origem ao hormônio adrenocorticotrópico, ACTH). Elas se ligam a família de receptores de melanocortina (MC1-R à MC5-R). No núcleo arqueado, a α -MSH é liberada através de neurônios que expressam POMC que se projetam para o PVN, onde atua através dos receptores MC3-R e MC4-R para inibir a ingestão alimentar. O antagonista endógeno AgRP (veja anteriormente) é liberado nas terminações dos neurônios do arqueado de NPY/AgRP no PVN: o AgRP estimula a ingestão de alimentos, bloqueando o efeito anorexígeno de α MSH. O receptor MC4, em particular, parece ser crucial na regulação do controle de peso; até agora, a causa mais comum de obesidade monogênica em humanos é a mutação no MC4-R.

Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina. O transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) é coexpresso com neurônios POMC no núcleo arqueado, esses neurônios são diretamente estimulados pela leptina (veja anteriormente). Administração central de CART em ratos inibem a alimentação e bloqueia completamente a resposta para a alimentação

estimulada pelo NPY. A privação alimentar em animais diminui a expressão do RNA mensageiro de CART no núcleo arqueado. O CART pode assim ser outro inibidor endógeno de ingestão alimentar.

5-hidroxitriptamina. A 5-hidroxitriptamina (5-HT) é uma monoamina neurotransmissora que é sintetizada no sistema nervoso central e nas células cromafins do trato gastrointestinal. Existem vários subtipos de receptores de 5-HT: no cérebro, esses receptores estão presentes no sistema límbico e hipotálamo. A 5-hidroxitriptamina modifica o humor e o comportamento, sendo que inúmeras drogas que aumentam o efeito de 5-HT são usadas como antidepressivos. As drogas que mimetizam a ação da 5-HT ou inibem sua recaptação nas sinapses, geralmente, também reduzem a ingestão alimentar. O seu mecanismo de ação ainda não está esclarecido.

Sinais periféricos do apetite

Sinais periféricos que influenciam na ingestão de alimentos podem ser amplamente divididos em aqueles que causam saciedade e aqueles que são secretados em proporção com a quantidade de gordura no corpo. O intestino e o cérebro parecem ter uma relação evolutiva íntima. Os peptídeos descobertos no hipotálamo foram também identificados no intestino, e peptídeos intestinais foram descobertos por serem produzidos no cérebro.

Estiramento e esvaziamento gástrico. O esvaziamento gástrico lento aumenta a distensão estomacal, o que ativa os receptores de estiramento. O nervo vago envia sinais aferentes relacionados à distensão do estômago para o NTS, facilitando a saciedade por projeções enviadas para os núcleos reguladores do hipotálamo, por exemplo, o PVN. A colecistocinina (CCK) é um potente inibidor de esvaziamento gástrico por mecanismo central mediado por aferência vagal, e esta ação pode explicar sua ação anorexígena. O peptídeo YY e GLP-1 (a seguir) podem também causar anorexia, reduzindo o esvaziamento gástrico desta forma.

A principal conexão neural do trato gastrointestinal para o cérebro é através das fibras aferentes vagais, via gânglio nodoso. As aferências das fibras simpáticas nos nervos espinais também enviam sinais de saciedade para o tronco cerebral, como descrito previamente.

Hormônios. A capacidade endocrinológica do intestino é diversa, como populações difusas de células endócrinas estão espalhadas por toda a mucosa. As funções gastrointestinais primárias como a motilidade, secreção e absorção são reguladas por hormônios intestinais, os quais simultaneamente fornecem uma resposta para o SNC sobre a disponibilidade de nutrientes, regulando, assim, a ingestão de alimento.

Insulina. A insulina foi o primeiro hormônio relacionado ao tecido adiposo a ser considerado como um fator na circulação que regula o controle hipotalâmico de ingestão de alimento. A insulina foi também considerada importante para alcançar a estabilidade do peso e gordura corporal a longo prazo. O aumento na circulação de insulina em resposta a uma carga de glicose é proporcional à massa de gordura. A insulina atinge o sistema nervoso central por meio de transporte mediado por receptor através da BHE e através de áreas com permeabilidade relativa. A administração de insulina no SNC em roedores causa a redução da ingestão alimentar, enquanto camundongos nocautes cérebro-específico e nocaute ao receptor de substrato de insulina 2 desenvolvem obesidade. De qualquer forma, quando a insulina é indicada para pacientes com diabetes tipo 2, o ganho de peso ao invés da perda de peso é observado, possivelmente como um resultado da perda dos efeitos anorexígenos da hiperglicemia e ações lisogênicas da insulina.

Colecistocinina. A colecistocinina foi o primeiro hormônio intestinal descrito que envia sinais do consumo de nutrientes para o cérebro, assim leva à inibição de mais ingestão. A colecistocinina é produzida por células endócrinas (células I) presentes dentro do jejuno e duodeno e também pode ser encontrada nos nervos entéricos no íleo e cólon. As concentrações plasmáticas de CCK aumentam em resposta à presença intraluminal de produtos de digestão de proteínas e gorduras. O esvaziamento gástrico é potencialmente inibido pela CCK através de mecanismos centrais mediados pela aferência vagal. Além de causar saciedade através de vias mediadas vagalmente, a CCK pode atravessar a BHE e se ligar diretamente a receptores específicos na área postrema.

Peptídeo YY. O neuropeptídeo YY é secretado pelas células endócrinas L do intestino grosso e delgado. Ele é um peptídeo com 36 aminoácidos relacionado com o NPY. As altas concentrações teciduais de PYY são no trato gastrointestinal distal. As concentrações pós-prandial de PYY são proporcionais ao teor energético das refeições. Existem duas isoformas, e ambos PYY₁₋₃₆ e PYY₃₋₃₆ podem ter efeitos locais sobre a motilidade intestinal, inibição da secreção de ácidos gástricos e enzimas pancreáticas, e inibição do esvaziamento da vesícula biliar. Indivíduos obesos apresentam uma menor concentração circulante de PYY.

Propõem-se que o PYY₃₋₃₆, liberado na circulação após uma refeição, inibe o apetite por ação direta no núcleo arqueado através do Y2R, um autorreceptor pré-sináptico inibitório, levando a uma inibição dos neurônios NPY e uma possível estimulação recíproca dos neurônios POMC. Existe uma inibição tônica mediada por GABA de neurônios POMC por

neurônios NPY, e, assim, diminui o tônus gabaérgico como o produzido pela leptina, podendo levar a desinibição dos neurônios POMC. Assim, PYY₃₋₃₆ reduz a expressão de RNA mensageiro de NPY e aumenta a de POMC. O PYY₃₋₃₆ endógeno reduz a ingestão alimentar em roedores, macaco Rhesus e em humanos com peso normal e obesos.

Polipeptídeo pancreático (PP). O polipeptídeo pancreático (PP) foi descrito por duplicação genética do gene PYY, pois o PP e PYY estão intimamente relacionados estruturalmente. As células PP das ilhotas pancreáticas produzem o polipeptídeo PP em resposta à ingestão de alimentos. Esta liberação é proporcional à energia ingerida, e as concentrações pós-prandial permanecem elevadas por até 6h. Os obesos apresentam baixas concentrações de PP, enquanto altas concentrações de PP foram demonstradas em pacientes com anorexia nervosa. A administração periférica de PP em roedores e seres humanos tem mostrado reduzir a ingestão de alimentos.

Leptina. A leptina é um peptídeo com 167kDa, produto do gene *ob*, produzido predominantemente pelo tecido adiposo. A concentração circulante de leptina é diretamente proporcional à adiposidade e se correlaciona melhor com o total de massa gorda que com o peso corporal. A administração central ou periférica de leptina em roedores causa uma profunda diminuição da ingestão de alimento e perda de peso. O camundongo *ob/ob*, completamente deficiente de leptina, é hiperfágico, hiperinsulinêmico e muito obeso, e o camundongo *db/db* com deficiência do receptor de leptina apresenta um fenótipo similar. A administração crônica de leptina em camundongos *ob/ob* resulta em redução sustentada do peso corpóreo e redução da ingestão de alimento, mas não apresenta efeito nos camundongos *db/db*.

A deficiência de leptina em humanos é rara, embora tenha sido sugerido que algumas pessoas obesas tenham concentrações de leptina abaixo do que seria esperado. Muitas pessoas obesas têm o gene normal da leptina e apresentam concentrações elevadas de leptina, refletindo em sua adiposidade.

Grelina. A grelina é um peptídeo com 28 aminoácidos identificado em 1999 como agonista endógeno do receptor de secretagogo do hormônio de crescimento, e está presente na circulação de indivíduos saudáveis. A grelina é sintetizada nas células endócrinas do estômago (em quantidades pequenas) e no hipotálamo. A grelina proporciona o aumento de NPY e AgRP no núcleo hipotalâmico arqueado, sendo, assim, postulado que ela aumenta o apetite e atua como um iniciador de alimentação. A grelina apresenta um pico de concentração plasmática antes da refeição, podendo cair rapidamente após a ingestão de nutrientes, apoiando a hipótese de que ela tem um papel de estimulante para alimentação sinalizando fome antes das refeições. Um estado de balanço energético negativo aumenta as concentrações plasmáticas de grelina em jejum, enquanto que as concentrações são reduzidas em balanço energético positivo. Isto sugere que a grelina também é importante na regulação a longo prazo de peso corporal em indivíduos normais. A administração exógena de grelina aumenta o apetite e o consumo calórico *ad libitum*, bem como a secreção do hormônio de crescimento.

A resistência à insulina tem sido postulada como a chave para determinar as concentrações baixas de grelina no jejum. A redução pós-prandial atenuada de concentrações de grelina foi observada em obesos, enquanto que em indivíduos com peso normal, a supressão da secreção de grelina pós-prandial é proporcional às calorias ingeridas.

Peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). O processamento do pró-glucagon no pâncreas resulta na formação de glucagon, polipeptídeo pancreático relacionada à glicentina (GRPP) e grandes fragmentos de pró-glucagon. Nas células intestinais L, o processamento do pró-glucagon resulta na glicentina, oxintomodulina (OXM), GPL-1, peptídeo de intervenção-2 (IP-2) e peptídeo relacionado ao glucagon-2 (GLP-2). O peptídeo relacionado ao glucagon 1 é cossecretado com PYY em resposta à presença de nutrientes no intestino.

O GLP-1 é uma incretina, que estimula a liberação de insulina, enquanto também inibe a liberação de glucagon; os agonistas do receptor de GLP-1 são usados no tratamento da diabetes tipo 2. O peptídeo relacionado ao glucagon 1 reduz o esvaziamento gástrico e inibe a secreção de ácido gástrico, resultando na regulação da ingestão alimentar. A administração central de GLP-1 em roedores inibe fortemente a alimentação, e GLP-1 também parece produzir uma pequena redução dose-dependente de ingestão alimentar em humanos.

Controle da obesidade

O objetivo do controle da obesidade é reduzir o peso corporal e, em seguida, a manutenção do peso a longo prazo. Foi proposto um critério para sucesso de uma redução de 5-15% em peso corporal. Várias abordagens podem ser utilizadas para alcançar este objetivo por si só, ou em combinação.

Opções não cirúrgicas

Abordagens dietéticas oferecem a educação do paciente obeso nos princípios de uma alimentação saudável e o regime destina-se a alcançar um déficit no balanço energético. Dietas com muito baixa caloria (400-500 kcal/24h) apresentam maior perda de peso inicial em relação às dietas de baixa caloria (1000-1500 kcal/24h), mas os resultados após um ano não são significativamente diferentes.

É difícil conseguir a perda de peso apenas através do exercício físico. Por exemplo, um homem de médio porte ao completar uma maratona em 4,5 h só vai queimar cerca de 2000 kcal, aproximadamente a mesma quantidade de energia que seria esperado para consumir durante um dia menos ativo. Ele teria que correr uma maratona a cada dez dias, sem um aumento no consumo de energia, para perder um quilo por mês. No entanto, a atividade física pode contribuir para um déficit de energia, sendo importante no aumento da aptidão cardiorrespiratória.

Para alguns pacientes obesos, padrões de comportamento alimentar aprendidos podem ser passíveis de modificação comportamental. O estabelecimento de novos padrões de alimentação e atividade física faz com que outras estratégias para perda de peso sejam bem-sucedidas.

Vários medicamentos foram utilizados para o tratamento da obesidade. Muitos foram descontinuados devido a efeitos colaterais inaceitáveis, incluindo, recentemente, sibutramina, um agente de ação central que afeta a recaptação de serotonina, norepinefrina e dopamina; e o rimonabanto, um inibidor do receptor de canabinoide-1. O orlistat é um potente inibidor da lipase pancreática e, por conseguinte, aumenta a perda de gordura nas fezes, quando tomado por via oral com os alimentos. Os efeitos adversos incluem distensão abdominal, flatulência, fezes líquidas e incontinência fecal ocasional.

Parte da perda de peso em pacientes que tomam o medicamento pode ser uma consequência da diminuição consciente na ingestão de gordura para evitar esses efeitos colaterais. Menos de 1% de uma dose oral é absorvida, então tem interação mínima com a maioria dos fármacos. Entretanto, a absorção de vitaminas solúveis em gordura pode ser afetada e a suplementação pode ser necessária. A metilcelulose está disponível para uso como um agente de volume, com a ideia de que ela produz uma sensação de saciedade, mas há pouca evidência para apoiar a sua utilização. Os hormônios tireoidianos não têm nenhum papel no tratamento da obesidade, exceto em pacientes com hipotireoidismo bioquimicamente comprovada.

Cirurgia bariátrica

O sucesso limitado a longo prazo da terapia comportamental e medicamentos para a obesidade tem levado ao aumento do uso de tratamentos cirúrgicos, com considerável sucesso. A cirurgia bariátrica é considerada uma opção para pacientes selecionados com um IMC a partir de 40 kg/m², ou aqueles com IMC maior que 35 kg/m² com comorbidades significativas (p. ex., diabetes melito), quando os métodos menos invasivos de perda de peso não tiveram sucesso e o paciente está em risco elevado de complicações associadas à obesidade.

Possíveis contraindicações para a cirurgia incluem problemas mentais significativos, condição médica intercorrente suscetível de influenciar o risco cirúrgico, história de má adesão ao tratamento médico e gravidez. Os pacientes devem ser gerenciados por uma equipe multidisciplinar, incluindo o cirurgião, endocrinologista, nutricionista e psiquiatra. Procedimentos bariátricos tendem a ser descritos como restritivos ou de má absorção de acordo com a natureza da cirurgia envolvida (Fig. 11.1). No entanto, estas descrições não definem o mecanismo de perda de peso.

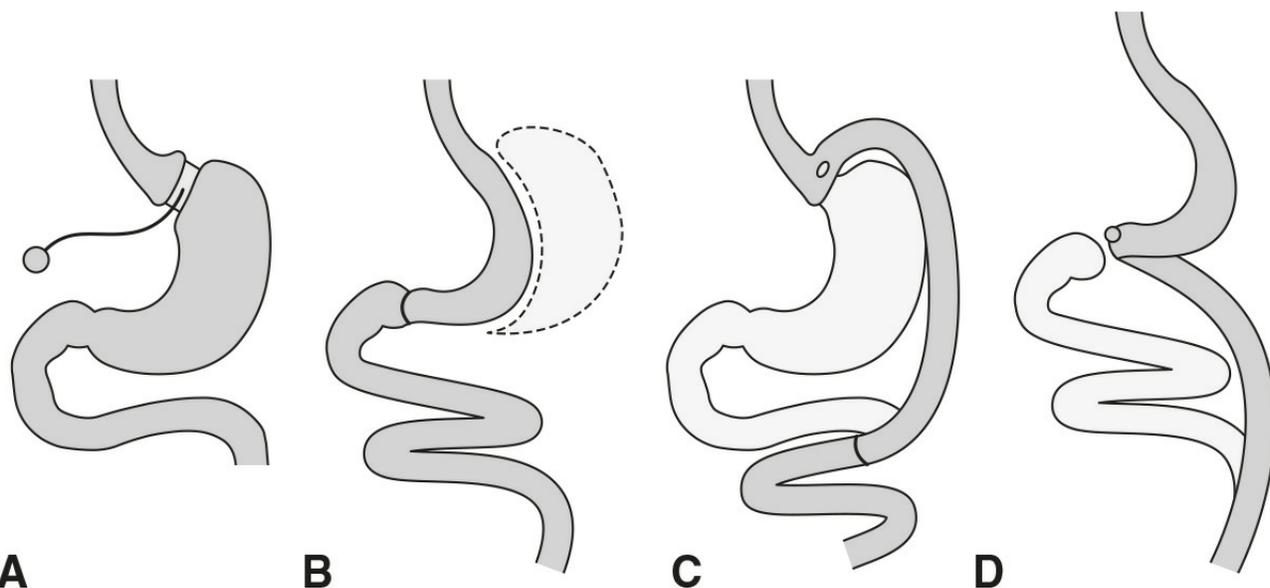


FIGURA 11.1 ■ Procedimentos de cirurgia bariátrica. (A) Banda gástrica ajustável (AGB). (B) Gastrectomia vertical (VSG). (C) *Bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB). (D) Derivação biliopancreática com uma interrupção duodenal (BPD-DS).

Procedimentos restritivos. A banda gástrica laparoscópica envolve a inserção de uma banda gástrica inflável de silicone horizontalmente em torno da parte proximal do estômago. A banda gástrica é conectada a uma porta de injeção subcutânea que, quando insuflado com solução salina, conduz à constrição e a formação de uma bolsa gástrica.

Em uma gastrectomia vertical laparoscópica, mais de três quartos do estômago são removidos. O remanescente gástrico é utilizado para formar uma luva de estômago, em vez de uma bolsa, que se estende desde o esôfago ao duodeno.

Combinação de procedimentos restritivos e de má absorção. O *bypass* gástrico em Y de Roux exige a formação de uma pequena bolsa gástrica proximal, que deságua em um segmento de jejuno levado até a bolsa como um *loop* em Y de Roux. Isso resulta em um grau de má absorção, com resultado da derivação do intestino delgado superior.

O desvio biliopancreático com ou sem interruptor duodenal envolve a remoção de parte do estômago, em conjunto com uma alteração no caminho do intestino delgado.

A maioria dos pacientes relata uma redução no apetite após cirurgia bariátrica, um efeito mais acentuado após procedimentos biliopancreáticos. A perda de peso após a cirurgia bariátrica é frequentemente apresentada como a porcentagem de perda de excesso de peso (% PEP), onde o excesso de peso é o montante total acima do peso ideal. Em algumas séries, a porcentagem de PEP tem sido relatada em ser até 46% após a banda gástrica, 60% após o desvio em Y de Roux e 64% após a derivação biliopancreática. Além da perda de peso, há resolução de diabetes melito tipo 2 em muitos pacientes e a melhoria de dislipidemia, hipertensão e apneia obstrutiva do sono. A porcentagem de pacientes com resolução de diabetes varia de acordo com o procedimento realizado, sendo maior após derivação biliopancreática, mas não está diretamente relacionada com % PEP. Esta resolução pode ser muito rápida. Isto sugere que as alterações na homeostase da glicose são específicas de funcionamento, e pode ser determinada por fatores intestinais. O estômago é o principal produtor do hormônio orexigênico grelina, e a área funcional do estômago é reduzida na maior parte destes procedimentos. No entanto, as alterações pós-operatórias em grelina são variáveis, e seu papel na perda de peso não está clara. A concentração do hormônio anorexígeno PYY aumenta cedo após procedimentos de má absorção, provavelmente devido ao reencaminhamento de conteúdo do intestino, e é considerado um importante contribuinte para a perda de peso subsequente. As incretinas, por exemplo, GLP-1 e oxintomodulina, desempenham um papel na perda de peso sinérgica de pós-operatório.

A taxa de mortalidade após a cirurgia bariátrica é inferior a 1% para pacientes mais jovens com IMC menor que 50 kg/m², e as taxas de complicações médias são menos de 10%. As complicações precoces estão relacionadas com a cirurgia em si, por exemplo, hemorragia pós-operatória e fístula. Os problemas em longo prazo incluem a erosão ou deslocamento da banda gástrica, estenose da anastomose e síndrome de *dumping* devido à rápida passagem de alimentos para dentro do intestino, bem como vários problemas metabólicos, por exemplo, doença metabólica óssea e pedras nos rins.

Após a cirurgia bariátrica, a orientação de longo prazo é essencial. Após a cirurgia, os pacientes devem ser orientados a seguir uma dieta bem equilibrada de calorias controladas. Eles geralmente são aconselhados a evitar bebidas gasosas, alimentos ricos em açúcar e alimentos com texturas que são difíceis de mastigar, como carne dura e pão. Recomenda-se também que o alimento sólido deve ser escolhido para as refeições, com a ingestão de bebidas ingeridas entre as refeições. A vitamina e suplementação mineral são recomendadas após a cirurgia bariátrica. Depois de procedimentos que combinam restrição e má absorção, mas não bandagem laparoscópica, a avaliação bioquímica de vitaminas e elementos traço deve fazer parte da revisão em curso. Um esquema sugerido para este monitoramento é mostrado na [Tabela 11.3](#). Reconhece-se agora que uma proporção significativa de pacientes obesos é deficiente em vitaminas e elementos traço no pré-operatório. A etiologia inclui a deficiência nutricional de uma dieta que, embora excessiva em energia, é provável que tenha sido de qualidade ruim.

TABELA 11.3 Sistema de acompanhamento sugerido após cirurgia bariátrica

By-pass gástrico em Y de Roux	By-pass biliopancreático
Primeiro ano: tri- a semestralmente	Primeiro ano: trimestralmente
Após: anualmente	Após: tri- a semestralmente dependendo dos resultados e estado clínico
Hemograma completo	Hemograma completo
Perfil renal	Perfil renal
Perfil hepático	Perfil hepático
Glicose plasmática	Glicose plasmática
Perfil lipídico	Perfil lipídico
Ferro, ferritina, vitamina B ₁₂	Ferro, ferritina, vitamina B ₁₂
Vitamina D	Vitaminas lipossolúveis (semestral a anualmente) A, E, D e tempo de protrombina
Também considerar: PTH, tiamona, folato	Elementos traço (anualmente) Zinco, selênio Avaliação do metabolismo ósseo (semestral a anualmente) PTH, cálcio urinário de 24h Avaliação metabólica de pedras (anualmente) cálcio urinário de 24h, citrato, urato e oxalato

DOENÇAS ALIMENTARES

Os transtornos alimentares, que incluem anorexia nervosa, bulimia nervosa e distúrbios alimentares atípicos, são uma série de síndromes que envolvem aspectos físicos, psicológicos e sociais. Cerca de 1 em 250 das mulheres e 1 em 2000 dos homens

sofrem de anorexia nervosa e cerca de cinco vezes mais de bulimia. Transtornos alimentares atípicos podem ser mais comuns, com muitos pacientes.

Anorexia nervosa

Anorexia nervosa é caracterizada pela perda de peso (ou em crianças falta de ganho de peso), o que leva a um peso corporal de pelo menos 15% abaixo do peso normal ou prevista para a idade e altura. A perda de peso é o resultado de pacientes que se acham acima do peso e, assim, estabelecem um alvo de baixo peso corporal que é conseguido através da não alimentação e, às vezes, exercício obsessivo. Secundária à perda de peso, os pacientes com anorexia nervosa mostram evidências de distúrbio endócrino envolvendo o eixo hipotálamo-gônada com amenorreia nas mulheres, e diminuição da libido ou impotência nos homens.

Pacientes com anorexia nervosa podem tornar-se muito magros e o tratamento inclui suporte nutricional e terapias psicológicas. Estes doentes estão em risco de síndrome de realimentação (p. 214), mas também podem apresentar outras anormalidades bioquímicas antes da reintrodução de nutrição adequada. A hipocalemia é frequente em pacientes com transtornos alimentares; as causas incluem vômitos e perda de peso resultante do uso indevido de laxantes e diuréticos. A hipomagnesemia também é comum e pode resultar da ingestão reduzida e ser secundária ao abuso de laxante e diurético. Em pacientes que vomitam e abusam de diuréticos também estão em risco de alcalose metabólica hipoclorêmica. O uso prolongado de diuréticos pode levar à hiponatremia. Os pacientes que se utilizam da ‘carga de água’ antes de serem pesados em consultas médicas podem apresentar uma hiponatremia dilucional. A elevação da atividade enzimática do fígado pode ser vista na anorexia. Esta geralmente é transitória e relativamente suave, embora raramente ocorra lesão hepática grave. As anormalidades podem ocorrer antes ou durante a realimentação, e os mecanismos sugeridos incluem isquemia do fígado, depleção de glutatona e alterações na realimentação.

Em baixo peso corporal, há mudanças no eixo hipotálamo-hipófise-gônada. A menstruação cessa e as alterações endócrinas são de hipogonadismo hipogonadotrófico com baixas concentrações de hormônio folículo estimulante, hormônio luteinizante e estradiol. Estas mudanças estão relacionadas com baixas concentrações de leptina, que têm um papel na secreção do hormônio liberador da gonadotrofina. Nos homens, as alterações comparáveis se manifestam pelas baixas concentrações de testosterona. As concentrações plasmáticas de tiroxina livre e triiodotironina livre tendem a ser baixas na anorexia, com aumento das concentrações de triiodotironina reversa. A resposta do hormônio estimulante da tireoide para o hormônio liberador da tireoide é anormal em alguns pacientes e tem sido sugerido que este também seja secundária à secreção de leptina reduzida. Em contraste, as concentrações de plasma de cortisol tendem a ser aumentadas. Estas e outras alterações endócrinas em pacientes com anorexia nervosa são resumidas no [Quadro 11.1](#).

QUADRO 11.1

Anomalias endócrinas encontradas na anorexia nervosa

Do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

- Concentrações plasmáticas aumentadas de cortisol
- Aumento da taxa de produção de cortisol
- Diminuição da depuração metabólica de cortisol
- Teste de supressão de dexametasona anormal (falha de supressão ou “escape precoce”)
- Aumento da excreção urinária de cortisol livre de 24h

Do eixo hipotálamo-pituitário-gonadal

- Amenorreia secundária
- Baixas concentrações plasmáticas de estradiol
- Baixas concentrações plasmáticas de hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH)
- Resposta normal de LH/FSH após administração do hormônio de liberação de gonadotrofinas (GnRH)

Outras anormalidades hormonais

- Resposta exagerada do hormônio do crescimento (GH) ao hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH)
- Redução da resposta do GH à apomorfina; libertação anormal do GH em resposta ao hormônio liberador de tireotrofina (TRH)
- Aumento paradoxal do GH após uma carga de glicose
- Resposta do GH à hipoglicemia insulínica pode ser nula
- Concentrações baixas de T4 e T3 livres
- Altas concentrações plasmáticas de triiodotironina reversa (rT3)
- Retardo da resposta do hormônio estimulante da tireoide (TSH) ao TRH
- Resposta subnormal da arginina vasopressina (AVP) ao aumento da concentração de sódio no plasma

Bulimia nervosa

A bulimia nervosa também é caracterizada por uma autopercepção de estar muito gordo. Entretanto, em contraste com a anorexia, existem episódios recorrentes de hiperfagia. Para diminuir os efeitos dos alimentos consumidos, o paciente pode alternar excessos com períodos de fome, ou induzir vômitos e usar fármacos como diuréticos, laxantes e inibidores de apetite para tentar redução de peso.

Os distúrbios endócrinos na bulimia são mais leves do que os da anorexia nervosa. Os pacientes apresentam concentrações leves de hipercortisolismo, e as concentrações basais dos hormônios da tireoide se encontram normais. A secreção de colecistocinina em resposta a uma refeição é prejudicada na bulimia. Em torno de 50% das pacientes apresentam anormalidades menstruais, que podem ser de dois tipos diferentes: pacientes com baixo peso corporal têm concentrações plasmáticas baixas de estradiol e deficiência no desenvolvimento folicular, enquanto que aquelas com peso corporal normal apresentam concentrações plasmáticas normais de estradiol, mas uma insuficiência na secreção de progesterona na fase lútea.

Novamente, o diagnóstico clínico é uma das observações, mas os testes bioquímicos são importantes para encontrar algumas deficiências, por exemplo de potássio. É interessante, tendo em vista o papel da serotonina na alimentação, que inibidores da monoamino oxidase, os antidepressivos tricíclicos e fluoxetina apresentaram efeitos benéficos na bulimia. No entanto, os efeitos são menores que aqueles produzidos por terapias não farmacológicas e não permanecem.

DIETA NA ETIOLOGIA DA DOENÇA

A dieta é conhecida por modular fatores que são importantes na etiologia de doença cardiovascular (DCV), e mudança na dieta é um elemento importante no controle da DCV. Este tópico é discutido em detalhes no [Capítulo 38](#). A dieta também é importante na etiologia de algumas doenças gastrintestinais (p. ex., doença celíaca), e isto é discutido no [Capítulo 12](#). Outras condições na qual a dieta exerce um papel causal incluem a cárie dentária e alguns tipos de câncer.

Cárie dentária

As razões mais comuns para a perda de dentes são as cáries dentárias em crianças e adultos com doença periodontal. A doença periodontal tem uma baixa associação com nutrição, mas existe uma forte relação entre a formação de cárie dentária e a dieta.

O primeiro estágio da cariogênese é a formação de placas. As placas iniciam sua formação na superfície de um dente limpo pela absorção de proteínas e glicoproteínas salivares para formação de uma película. As bactérias (p. ex., *Streptococcus mutans*), em seguida, se ligam à película e começam a se reproduzir, eventualmente formando uma camada contínua. Um revestimento de polissacárideo em seguida é formado, a partir da ação de enzimas bacterianas em açúcares da dieta. Este revestimento ajuda a manter a integridade da placa, mas também atua como uma fonte de energia para as bactérias durante os intervalos entre as refeições do hospedeiro. Os açúcares da dieta difundem-se na placa e são fermentados pelas bactérias da mesma, principalmente em ácido láctico, o qual, em seguida, dissolve a fase mineral do esmalte dos dentes, causando a cárie. Tanto a quantidade quanto a frequência de açúcares na dieta são positivamente correlacionadas com a formação de cáries. Alguns alimentos (p. ex., leite, queijo e o xilitol) protegem contra a cárie dentária, assim como o aumento do fluxo salivar com goma de mascar sem açúcar.

O flúor na dieta, por exemplo, na água de beber fluoretada, é importante na prevenção do desenvolvimento da cárie dentária. Uma concentração de 1mg/L aumenta a resistência do esmalte, especialmente se ocorrer a exposição ao mesmo tempo com a erupção dentária, e reduz a cárie dentária em crianças por cerca de 50%.

Câncer

Muitas associações foram observadas entre os componentes alimentares específicos e vários tipos de câncer ([Tabela 11.4](#)). O risco total de câncer parece ser mais elevado em populações que consomem dietas ricas em gordura e energia, nas quais existe uma elevada prevalência da obesidade e em que a ingestão de álcool é elevada. As dietas ricas em 'fibra', particularmente aquelas com frutas de alto conteúdo vegetal, parecem oferecer alguma proteção contra certos tipos de câncer. No entanto, a pesquisa nesta área é difícil porque, embora fatores dietéticos possam predispor ou proteger contra o câncer, o efeito pode ser pequeno em comparação com outros carcinógenos conhecidos (p. ex., fumaça de cigarro), pode haver interações entre diferentes componentes alimentares, e métodos para a medição de ingestão dietética são imprecisos. Além disso, alterando a quantidade de qualquer um dos componentes da dieta necessariamente se altera as quantidades relativas de outros.

TABELA 11.4 Alguns exemplos de associações entre fatores dietéticos e câncer

Local do câncer	Fatores dietéticos associados
Boca, faringe e laringe	Álcool, bebidas muito quentes, peixe salgado no "estilo chinês".

Esôfago	Álcool, bebidas muito quentes, nitrosaminas (em comidas conservadas).
Estômago	Peixe defumado, alimento em conserva, carnes salgadas, sal; nitrosaminas formadas no estômago a partir de nitritos na dieta.
Intestino grosso	Alto teor de gordura, dieta rica em proteínas, baixa ingestão de fibra.
Fígado	Alimentos contaminados com aflatoxinas (aflatoxina é um produto do fungo <i>Aspergillus flavus</i>), álcool.
Mama	Dieta rica em gordura, álcool.

DIETA TERAPÊUTICA, SUPLEMENTOS ALIMENTARES E NUTRACÊUTICOS

Detalhes das dietas terapêuticas podem ser encontradas em livros de texto de nutrição, mas as principais características de alguns dos mais comuns estão resumidos na [Tabela 11.5](#).

TABELA 11.5 Principais características de algumas dietas terapêuticas

Doença	Principais características do tratamento dietético
Diabetes melito	<p>Reduzir o risco de doença microvascular por atingir os níveis normais de glicemia, enquanto reduz risco de hipoglicemia</p> <p>Reduzir o risco de doença macrovascular, incluindo o controle do peso corporal, dislipidemia e hipertensão</p> <p>45-60% de energia da dieta de carboidratos, especialmente a partir de carboidratos complexos ou aqueles com baixo índice glicêmico</p> <p>Pode ter até 10% de energia a partir de sacarose, desde que seja consumido no contexto de uma dieta saudável e distribuído ao longo do dia</p> <p><10% de energia a partir de ácidos graxos saturados</p> <p><10% de energia a partir de ácidos graxos poli-insaturados, incluindo ácido graxo ω-3 poli-insaturado de óleo de peixe</p> <p>10-20% de energia a partir de ácidos graxos monoinsaturados</p> <p>Proteína não superior a 1g/kg/ dia, ou seja, uma ingestão não alta</p>
Obesidade	<p>Perder 10% de peso. Outras metas podem ser definidas se apropriado</p> <p>Reduzir a energia da dieta, reduzindo a ingestão de gordura e açúcar</p> <p>Incentivar um padrão de refeição regular, incluindo carboidratos complexos em cada refeição</p> <p>Incentivar a atividade física</p>
Desnutrição, p. ex., causada por disfagia, câncer, perda de apetite	<p>Aumentar a ingestão de proteína e energia através de medidas de fortificação de alimentos, alimentos ricos em nutrientes e energia, e bebidas nutritivas</p> <p>Prescrever suplementos nutricionais, se as medidas acima falharem</p>
Hiperlipidemia	<p>Reduzir a ingestão de gordura saturada a 10% de energia da dieta</p> <p>Substituir parcialmente gorduras saturadas com gorduras monoinsaturadas e carboidratos complexos</p> <p>Aumentar a ingestão de ácido graxo ω-3-poli-insaturado</p> <p>Pelo menos cinco porções de frutas e vegetais por dia</p> <p>Reduzir a ingestão de sal</p> <p>Evitar o excesso de álcool</p> <p>Perder peso se obeso</p>
Doença celíaca	Excluir da dieta os alimentos que contêm glúten (trigo, cevada, centeio e aveia, se possível)
Alergia	Dietas de exclusão, por exemplo, exclusão de trigo, leite, ovos ou aditivos
Doença renal	<p>Ingestão normal de proteína, 0,8-1,0 g/kg/dia (dietas de baixa proteína são agora raramente utilizadas)</p> <p>Manter o consumo de energia</p> <p>Ajuste de sódio, potássio e a ingestão de líquidos, dependendo se predomina a perda ou retenção</p>
Doenças metabólicas hereditárias, p. ex., fenilcetonúria, galactosemia	É necessário aconselhamento com nutricionista

Além dos benefícios bem estabelecidos de dietas terapêuticas, alega-se que alguns componentes alimentares tenham benefícios para a saúde, além do seu papel puramente nutricional. Os alimentos funcionais são definidos como alimentos que proporcionam um benefício de saúde além da nutrição básica, quando consumidos em quantidades normais como parte de uma dieta variada. Nutracêuticos são suplementos alimentares que fornecem uma forma concentrada de um agente a partir de um alimento, de uma dose superior à que se obtém a partir de uma dieta normal. Todos esses produtos são vendidos como alimentos, ou suplementos alimentares, em vez de fármacos, e por isso não estão sujeitos a regulamentações farmacêuticas. Há, portanto, pouca evidência e ensaios clínicos que permitam avaliar a sua eficácia e os possíveis efeitos colaterais. Tem-se observado que a kava (*Piper methysticum*), que é utilizada para o tratamento de ansiedade, apresenta provavelmente efeitos hepatotóxicos, e preparações à base de erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) são conhecidas por diminuir a eficácia de medicamentos antirretrovirais, ciclosporina, tacrolimus e alguns medicamentos antiepilépticos.

Um probiótico é uma preparação contendo microrganismos definidos em número suficiente para alterar a microflora do hospedeiro e exercer um efeito benéfico à saúde. Tais preparações são comumente fabricadas como um produto lácteo enriquecido com espécies como bifidobactérias ou lactobacilos. Eles foram desenvolvidos para serem eficazes na redução da duração da diarreia associada a antibióticos e para aliviar os sintomas e promover a digestão na má absorção de lactose.

Outros suplementos alimentares para os quais há menos evidência de benefícios incluem a coenzima Q10 (para doenças mitocondriais, insuficiência cardíaca e isquemia de reperfusão), maca peruana (para hipertrofia benigna da próstata) e taurina,

carnitina, creatina, condroitina e glicosamina (para osteoartrite). A American Association of Clinical Endocrinologists produziu um resumo útil das evidências disponíveis (ver as sugestões de leitura a seguir).

SUPORTE NUTRICIONAL

As deficiências de vitaminas ou minerais específicos são tratadas por suplementação adequada de nutrientes individuais, e isto pode ser considerado como uma forma de suporte nutricional. No entanto, o termo é geralmente usado com o significado de fornecimento de misturas equilibradas de nutrientes para substituir a totalidade, ou uma grande parte, da ingestão alimentar normal. É recomendado o apoio nutricional fornecido por uma equipe multidisciplinar (p. ex., gastroenterologista, farmacêutico, bioquímico clínico, nutricionista, enfermeira da nutrição) que avalia pacientes em uma base individual e faz ajustes para a sua terapia nutricional, conforme necessário. Essa abordagem tem apresentado bons resultados clínicos, reduzindo a morbidade e mortalidade.

Indicações de suporte nutricional

As indicações básicas para suporte nutricional são a insuficiência intestinal (p. ex., após a ressecção maciça intestinal) ou incapacidade de comer (p. ex., em doenças neurológicas que afetam a deglutição). No entanto, deve ser considerado em qualquer paciente que está desnutrido ou suscetível à desnutrição ([Quadro 11.2](#)).

QUADRO 11.2

Indicações para suporte nutricional

O suporte nutricional deve ser considerado em pessoas que estão desnutridas, como definido por qualquer critério a seguir:

- um IMC menor que 18,5 kg/m²
- perda involuntária de peso maior que 10% nos últimos 3 a 6 meses
- um IMC inferior a 20 kg/m² e perda de peso não intencional maior que 5% dentro dos últimos 3 a 6 meses.

Suporte nutricional deve ser considerado em pessoas em risco de desnutrição, como definido por qualquer critério a seguir:

- ter comido pouco ou nada por mais de cinco dias e/ou ter propensão a comer pouco ou nada nos próximos cinco dias ou mais
- ter uma baixa capacidade de absorção, e/ou ter perdas elevadas de nutrientes e/ou necessidades nutricionais aumentadas por razões como o catabolismo.

Medidas simples de suporte nutricional incluem enriquecimento de alimentos, por exemplo, pela adição de cremes em sopas, ou queijo de queijos na batata. Existem várias preparações: suplementos modulares, normalmente em forma de pó, que contêm apenas um macronutriente, e uma variedade de pudins fortificados que fornecem proteína e energia. Bebidas tipo lácteas nutricionalmente completas e produtos à base de sumos fortificados e também estão disponíveis.

Para os pacientes cujo consumo permanece fraco, apesar do uso de tais medidas, ou nos quais o seu uso é inadequado, suporte nutricional por via enteral (intestino) ou parenteral (intravenosa) é necessário. Sempre que possível, o intestino deverá ser utilizado, em vez da via intravenosa, para fornecer o suporte nutricional. Há várias razões para isso. Parece não haver nenhuma vantagem metabólica na alimentação intravenosa e existem algumas vantagens positivas para alimentação entérica. Nutrientes são necessários no lúmen do intestino para manter a integridade estrutural e funcional do trato gastrointestinal. Alimentação enteral também estimula a motilidade da vesícula biliar e reduz o risco de colelitíase. Apenas uma pequena proporção de certos nutrientes é realmente absorvida a partir do intestino e, em geral, a indicação de nutrientes específicos para nutrição entérica é de mais fácil compreensão do que a indicação para vias parenterais. Alimentação enteral pode fornecer glutamina e ácidos graxos de cadeia curta, substratos específicos para o intestino, que não estão normalmente presentes em soluções comerciais de alimentação parenteral. Alimentação enteral também é menos perigosa do que o uso da via intravenosa e, em termos financeiros, é muito mais barata.

Em algumas situações, pode ser difícil decidir qual a rota mais adequada. Particularmente em pacientes no pós-operatório, a função intestinal tende a ser avaliada por indicadores clínicos da motilidade do intestino, como a presença de ruídos intestinais e a passagem de flatos ou fezes. É bem conhecido que, em tais pacientes, a função e a motilidade intestinal retornam. Pode ser seguro, portanto, iniciar a alimentação enteral com cautela antes de ruídos intestinais serem ouvidos.

Podem ser feitas estimativas a partir da taxa metabólica basal, a fim de ajustar as necessidades nutricionais individuais. No entanto, as orientações produzidas pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido sugerem que, para os pacientes que não estão gravemente doentes ou feridos, ou com risco alto de síndrome de realimentação (ver a seguir), os alimentos devem fornecer o seguinte:

- 25 a 35 kcal por kg corporal por total de energia diária (incluindo os derivados de proteína)
- 0,8 a 1,5 g de proteína (ou equivalente, como aminoácidos) (0,13 a 0,24 g de nitrogênio) por kg por dia
- 30 a 35 mL por kg (com provisão para perdas extras, p. ex., fístulas, e entrada extra, p. ex., de drogas intravenosas)

- eletrólitos adequados, minerais e micronutrientes e fibras se for o caso.

Alimentação enteral

A via de administração de alimentação entérica tende a ser determinada pelo tempo de duração da alimentação, embora constrangimentos físicos, por exemplo, cirurgia oral, devam ser considerados. Para a maioria dos pacientes que necessitam de alimentação enteral a curto prazo, o método mais adequado é através de uma sonda nasogástrica. A colocação do tubo é relativamente simples, embora o posicionamento correto no estômago deva ser sempre verificado antes do uso, garantindo a aspiração do conteúdo de ácidos gástricos (usando papel de pH), para que não chegue aos pulmões (ou, raramente, ao crânio) inadvertidamente por colocação errada.

Existe o risco de regurgitação gástrica e aspiração pulmonar subsequente durante a alimentação nasogástrica e, para minimizar isso, os pacientes devem ser alimentados a 45° sempre que possível. Para pacientes com risco aumentado de aspiração (p, ex., aqueles em ventiladores ou sendo alimentados em posição plana depois de determinados procedimentos neurocirúrgicos, e pacientes diabéticos com neuropatia), a inserção de um tubo de alimentação para o duodeno ou jejuno pode diminuir o risco.

Para uma alimentação entérica a longo prazo, a via preferida é, muitas vezes, um tubo colocado através da parede abdominal diretamente dentro do estômago – uma gastrostomia. Isto evita problemas locais, tais como a rinite e erosões nasais, que podem ser associados com o uso prolongado de uma sonda nasogástrica, sendo mais seguro. Este tipo de gastrostomia é normalmente inserido por via percutânea sob controle endoscópico.

A natureza exata da alimentação entérica depende dos requisitos nutricionais do paciente, da indicação para a alimentação e de qualquer comorbidade, como a insuficiência renal. Embora uma dieta normal possa ser feita através de alimentos liquefeitos e utilizada na alimentação entérica, isto não costuma ser recomendado, devido ao risco de infecção. Em vez disso, é preferido o suporte alimentar. Este tende a ser de três tipos: polimérico, pré-digerido ou específico para a doença; eles são nutricionalmente completos, podem conter fibras e geralmente contêm de 1 a 1,5 kcal/mL.

Em alimentações poliméricas, o nitrogênio é dado sob a forma de proteína inteira, a fonte de carboidratos é amido parcialmente hidrolisado, e a gordura contém triglicerídeos de cadeia longa. Em pacientes com má absorção significativa, uma alimentação pré-digerida pode ser apropriada. Neste caso, o nitrogênio é fornecido na forma de peptídeos curtos e o componente de gordura contém triglicerídeos de cadeia média e longa. Em má absorção grave, pode ser usada a alimentação que fornece nitrogênio como aminoácidos e carboidratos como glicose, com pouquíssima gordura. Os alimentos também podem ser fabricados com o ajuste dos componentes para serem adequados para a condição do paciente – por exemplo, com baixo teor de sódio e baixo volume em pacientes com insuficiência hepática.

Nutrição parenteral

Em um paciente cujo intestino não está funcionando (ou não está funcionando o suficiente para manter uma nutrição adequada), a alimentação parentérica tem de ser usada. A nutrição parenteral (NP) consiste de solução hiperosmolar e tende a ser irritante quando infundida através de cateteres periféricos. Para a alimentação a curto prazo, tal administração é possível (particularmente se a hiperosmolaridade diminui devido à existência de gordura como uma importante fonte de energia), porém perfusão em uma veia de grande porte é o ideal. Isto é normalmente alcançado através de um cateter central de curta permanência de inserção periférica (*PICC, do inglês*) ou um cateter venoso central. Para a alimentação em longo prazo, um cateter tunelizado, tais como o de Hickman, é preferível para reduzir a possibilidade de infecção. Idealmente, os cateteres devem ser usados exclusivamente para NP. No entanto, se o acesso vascular está comprometido, pode ser proporcionado um cateter com múltiplos lúmens, porém um lúmen deve ser especificado e reservado para alimentação.

Composição de fluidos para nutrição parenteral

O componente de carboidrato das soluções de nutrição parenteral é fornecido como glicose. A proteína é dada como uma mistura de L-aminoácidos. Existem relativamente poucos dados que permitam a caracterização da quantidade ótima de aminoácidos individuais ou totais. Tem sido demonstrado que a glutamina periférica apresenta certos benefícios em grupos de pacientes, embora as situações exatas em que o seu uso é adequado, e a dose mais apropriada ainda não está completamente definida. Não há, por enquanto, recomendações clínicas definitivas sobre a suplementação de arginina, aminoácidos de cadeia ramificada, cisteína ou taurina em soluções de nutrição parenteral. A preparação lipídica para utilização parentérica consiste em óleo estabilizado em uma emulsão com lecitina de gema de ovo. As preparações mais amplamente disponíveis em todo o mundo são baseadas em óleo de soja, mas os produtos mais recentes incluem misturas de azeite de oliva e soja, e vários lipídios em emulsões de óleo de peixe (p. ex., “SMOF”, uma mistura de óleos de soja, de triglicerídeos de cadeia média, de

oliva e de peixe). Os ácidos graxos têm um papel na resposta imune, por exemplo, através da sua incorporação nas membranas e dos efeitos sobre a sua fluidez e a expressão do receptor celulares. Particularmente em pacientes nos quais é necessária uma resposta inflamatória robusta, ou nos quais existe um risco particular de exacerbação do estresse oxidativo, acumulam-se evidências de que a escolha de uma preparação de lipídeo pode ter um efeito sobre os resultados.

A nutrição parenteral deve conter quantidades adequadas de micronutrientes. No passado, elementos traço eram adicionados com base no conhecimento dos requisitos da alimentação do paciente com dieta normal e na ocorrência de deficiência e toxicidade. Desde então, as recomendações para o componente de micronutrientes de preparações comerciais utilizados na NP foram revistas regularmente, e as modificações mais recentes sugerem uma diminuição no teor de cobre, manganês e cromo.

As bolsas de soluções pré-misturadas para NP, com uma variedade de aminoácidos (ou nitrogênio), energia e eletrólitos, estão disponíveis comercialmente. A bolsa com conteúdos adequados para as necessidades de um paciente individual é escolhida e a variação da taxa de infusão permite ajustes na quantidade de alimentação administrada. Para os pacientes cujas necessidades não podem ser supridas pelas bolsas pré-misturadas, soluções de nutrição individualmente prescritas podem ser preparadas em condições estéreis em muitas farmácias hospitalares.

Complicações de suporte nutricional parenteral

A desnutrição é conhecida por estar associada a efeitos adversos que levam a complicações e internação hospitalar prolongada. Foi demonstrado que o suporte nutricional ajuda a melhorar a qualidade de vida e reduzir as taxas de complicações, infecções, mortalidade e tempo de internação hospitalar. No entanto, o suporte nutricional, particularmente quando fornecido por via parentérica, é associado a complicações.

As principais complicações metabólicas não estão relacionadas com a colocação e a presença do cateter de alimentação. As complicações associadas ao cateterismo venoso central incluem punção arterial, embolia gasosa e pneumotórax. Uma vez inserido, o cuidado é necessário, usando técnicas estéreis para minimizar o grande risco de sepse relacionada ao cateter. Outras complicações possíveis incluem o bloqueio e deslocamento do cateter e tromboembolismo.

O objetivo do monitoramento de pacientes que recebem suporte nutricional é garantir a eficácia e prevenir ou identificar complicações associadas. É importante manter registros cuidadosos da quantidade de nutrição que o paciente tenha efetivamente recebido e traçar qualquer entrada e perda de fluido adicional. A realização regular da pesagem e medição da espessura da prega cutânea pode fornecer uma maneira objetiva de mapear a eficácia do suporte nutricional. Um protocolo de monitoramento laboratorial de suporte nutricional foi proposto pelo NICE ([Tabela 11.6](#)). Outros aspectos a serem monitorados, especialmente em pacientes em alimentação a longo prazo, incluem o curso da doença primária e a qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 11.6 Protocolo para a monitorização laboratorial de suporte nutricional

Parâmetros	Frequência
Hemograma completo	Inicial, 1-2 vezes por semana até estabilizar Em seguida, semanal
Perfil renal	Inicial, Diariamente até estabilizar, Em seguida, 1 a 2 vezes por semana
Perfil hepático (incluindo o tempo de protrombina)	Inicial, Duas vezes por semana até estabilizar Em seguida, semanal
Glicose	Inicial 1 a 2 vezes por dia (mais se necessário) até estabilizar Em seguida, semanal
Cálcio, albumina	Inicial Em seguida, semanal
Magnésio, fosfato	Inicial Diariamente se houver risco da síndrome da realimentação Três vezes por semana até estabilizar Em seguida, semanal
Ferro, ferritina, folato, vitamina B ₁₂	Inicial A cada 3 a 6 meses
CRP	Inicial Conforme necessário para avaliar a presença de uma resposta de fase aguda e ajudar na interpretação de resultados de proteínas, elementos traço e vitaminas
Zinco, cobre	Inicial Então de 2 a 4 semanas dependendo do resultado
Selênio ^a	Inicial, se houver risco de depleção

Manganês ^b	Mais testes dependendo do resultado inicial
Vitamina D ^b	A cada 3 a 6 meses se NP em casa
Densitometria óssea ^b	A cada 6 meses se houver suporte nutricional de longo tempo
	No início da NP em casa e, então, a cada dois anos.

^aNecessário principalmente para pacientes com NP na comunidade.

^bRaramente necessário para pacientes com nutrição enteral. NP, nutrição parenteral.

Os distúrbios eletrolíticos são comuns em pacientes que recebem NP e são mais suscetíveis a ocorrer logo após o início do tratamento. Alterações de sódio, potássio e magnésio são comuns e fatores como perdas intestinais através de vômito, fezes ou perda estomacal, insuficiência renal e excesso de água do corpo, por exemplo, de ascite, podem contribuir para tal evento.

A hiperglicemia é frequente em alimentação parenteral, particularmente em pacientes com sepse coexistente e, se detectada, deve ser controlada com uma infusão contínua de insulina periférica: foi demonstrado que o monitoramento da glicose sanguínea melhora o resultado em pacientes criticamente enfermos. A hipoglicemia foi documentada em cessação abrupta da nutrição parentérica total, mas geralmente não é encontrada em regimes alimentares modernos.

A hipercalcemia pode ocorrer ocasionalmente em pacientes recebendo nutrição parenteral que inclui suplemento de vitamina D, e a hipocalcemia pode ocorrer se suplementos insuficientes são dados. A hipocalcemia de origem desconhecida deve levar ao monitoramento da concentração de magnésio do plasma: é importante notar que a hipomagnesemia pode causar hipocalcemia.

A síndrome de realimentação compreende um grupo de anormalidades que podem ocorrer quando a nutrição é fornecida para aqueles que estão gravemente desnutridos. A característica mais reconhecida da síndrome é a hipofosfatemia, mas outras alterações eletrolíticas também podem ocorrer juntamente com complicações cardíacas, pulmonares, neuromusculares e hematológicas. Costuma ocorrer em associação com a nutrição parenteral, embora tenha sido descrita como uma complicação de nutrição enteral. Ela deve ser antecipada nos pacientes com risco aumentado ([Quadro 11.3](#)), nos quais a alimentação deve ser iniciada em uma taxa baixa e aumentada gradualmente.

QUADRO 11.3

Critérios para identificar pessoas com alto risco de desenvolver problemas de realimentação

O paciente tem um ou mais dos seguintes:

- IMC menor que 16 kg/m²
- perda involuntária de peso maior que 15% nos últimos 3 a 6 meses
- pouca ou nenhuma ingestão nutricional por mais de dez dias
- baixas concentrações plasmáticas de potássio, fosfato ou magnésio antes da alimentação.

ou

O paciente tem dois ou mais dos seguintes:

- IMC menor que 18,5 kg/m²
- perda involuntária de peso maior que 10% nos últimos 3 a 6 meses
- pouca ou nenhuma ingestão nutricional por mais de cinco dias
- história de abuso de álcool ou tratamento com fármacos incluindo insulina, quimioterapia, antiácidos ou diuréticos.

A etiologia da hipofosfatemia é provavelmente multifatorial. Um fator importante é que, durante jejum prolongado, a produção de energia é derivada principalmente da oxidação dos ácidos graxos em vez da glicose; no entanto, na realimentação e reintrodução de carboidratos, há um retorno rápido para a utilização de glicose como o substrato predominante com alta exigência de fosfato para sintetizar os produtos intermediários e produtos de glicólise fosforilados (p. ex., ATP e 2,3-DPG). Isto leva à hipofosfatemia. Há uma mudança intracelular de potássio e magnésio, como resultado do aumento da liberação de insulina, o que leva a hipocalcemia e hipomagnesemia. A retenção de sódio e água pode ocorrer: uma ação antinatriurética da insulina foi sugerida como um possível mecanismo.

A deficiência de tiamina é comum em indivíduos gravemente desnutridos. A tiamina é um cofator na glicólise e, quando a ingestão de carboidratos é restaurada após a privação calórica, a demanda é maior. Na deficiência de tiamina, o piruvato é convertido em lactato, o que pode levar à acidose láctica. A precipitação das complicações de deficiência de tiamina deve ser prevenida em pessoas em risco de síndrome de realimentação por administração de tiamina (inicialmente em quantidades maiores que as normais) antes do apoio nutricional e durante o processo.

As características clínicas da síndrome da realimentação estão relacionadas com as alterações eletrolíticas e deficiência de vitamina.

A elevação discreta de enzimas hepáticas plasmáticas é comum depois de várias semanas de alimentação parenteral. A histologia do fígado mostra esteatose hepática com acúmulo de gordura macro e microvesicular. No entanto, as anormalidades

histológicas estão mais fortemente correlacionadas com a presença de sepse intra-abdominal, insuficiência renal e doença de fígado preexistente do que com a duração de NP.

A doença hepática é uma complicação significativa na NP em longo prazo, estima-se que ocorrem em 15 a 60% dos pacientes. Em adultos, a esteatose ocorre, progredindo para colestase intra-hepática e depois cirrose. A incidência de doença hepática é maior em crianças, nas quais a colestase ocorre mais cedo e pode progredir rapidamente. Fatores etiológicos incluem a natureza da doença primária e anatomia intestinal residual, a presença de sepse, falta de nutrição enteral e possíveis deficiências nutricionais ou toxicidade. O controle da doença hepática induzida por NP inclui a detecção e tratamento da sepse e otimização do regime de alimentação, talvez considerando a redução no teor energético. O ácido ursodesoxicólico foi usado, apresentando alguns benefícios, particularmente em recém-nascidos; raramente, é necessário o transplante de fígado e de intestino delgado.

A prevalência de doença óssea metabólica, caracterizada por reduzida densidade mineral óssea (DMO), é elevada em pacientes em NP a longo prazo. Os possíveis fatores que contribuem incluem anomalias (insuficiência ou excesso) de vitamina D, cálcio, vitamina K, cobre e alumínio. Além disso, a doença inflamatória do intestino, que é um fator etiológico em um número de pacientes, é associada com redução da densidade mineral óssea através da ação de citocinas de reabsorção óssea e do uso de corticosteroides. A utilização de bisfosfonados pode estar associada com o aumento na densidade mineral óssea (tal como avaliado por absorciometria com raio X de dupla energia, DXA) em doentes com NP, mas o seu efeito sobre a prevenção de fratura não está claro.

Síndrome do intestino curto

Para a maioria dos pacientes, é necessária nutrição parenteral por um curto período durante a doença intercorrente. Para outros, é um tratamento a longo prazo e sua administração é incorporada à rotina diária em casa e, de resto, ficam bem. A maioria destes pacientes apresenta um intestino curto. O intestino curto é definido como um que apresenta comprimento insuficiente para permitir a absorção adequada, de modo que a suplementação de macronutrientes e/ou água e/ou eletrólitos é essencial. Isto provavelmente ocorre em pacientes com menos de 200 cm de intestino delgado restantes. As causas mais comuns da síndrome do intestino curto são a trombose da artéria mesentérica, doença de Crohn e os danos da radiação.

A maioria dos pacientes com intestino curto podem ser divididos em dois grupos: aqueles com um intestino curto e uma anastomose jejunoileal, e aqueles com um intestino curto e uma jejunostomia terminal. Para facilitar o controle, o último grupo pode ser dividido em “absorventes” de líquidos e “secretores” de líquidos. Os absorventes têm, geralmente, mais do que aproximadamente 100 cm de jejuno. Eles são capazes de absorver mais sódio e água a partir da dieta do que recebem por via oral e têm baixa reabsorção. Os secretores de líquidos têm muito pouco jejuno residual; a saída estomacal é alta (4 a 8 L/24 h) e as perdas de sódio e água excedem a entrada por via oral.

O controle de um paciente com uma jejunostomia de alta saída inclui a restrição de líquidos por via oral para reduzir a produção estomacal. Qualquer fluido dado deve conter sódio em uma concentração de pelo menos 100 mEq/L, em conjunto com a glicose, para minimizar a perda passiva de sódio e facilitar a absorção de glicose acoplada ao sódio. Agentes antimotilidade (p. ex., loperamida e codeína) e medicamentos antissecretores (p. ex., antagonistas dos receptores H₂, inibidores da bomba de prótons e somatostatina) podem ser prescritos para reduzir ainda mais a produção estomacal.

Para alguns pacientes com a síndrome do intestino curto, o transplante de intestino delgado é uma alternativa para a nutrição parenteral de longa duração. As indicações para o transplante intestinal incluem doenças do fígado relacionadas com a NP, trombose relacionada ao cateter venoso central e frequente sepse no cateter central. Os pacientes que sofrem de frequentes episódios de desidratação, apesar de fluidos intravenosos, também podem ser elegíveis. As taxas de sobrevivência após o transplante mostraram uma melhoria constante e são atualmente cerca de 80% em um ano e 43% em dez anos.

CONCLUSÃO

Os distúrbios nutricionais incluem uma vasta gama de condições, incluindo a desnutrição generalizada, a superalimentação levando à obesidade, as perturbações alimentares e doenças em que a nutrição desempenha um papel na etiologia. Em termos globais, tanto a desnutrição quanto a obesidade são importantes problemas de saúde pública. O tratamento da desnutrição é muitas vezes complicado por fatores como a guerra, a fome e as doenças infecciosas. A obesidade continua a ser difícil de tratar, uma vez presente, embora os avanços na compreensão da fisiologia da alimentação discutidos neste capítulo estejam levando a novas intervenções farmacológicas e cirúrgicas.

Intervenções nutricionais no tratamento das doenças podem envolver o uso de dietas terapêuticas, a administração de suplementos dietéticos ou a prestação de suporte nutricional, quer enteral ou parenteral. O suporte nutricional é melhor

proposto por uma equipe multidisciplinar. São necessárias mais pesquisas para estabelecer a eficácia (ou não) de mais suplementos dietéticos.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Stephen K. Bangert e Carel W. Le Roux, que escreveram o capítulo na edição anterior deste livro.

Leitura complementar

American Association of Clinical Endocrinologists Nutrition Guidelines Taskforce. Medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Endocr Pract* 2003;9:417–70.

Um resumo útil das evidências disponíveis para alguns nutracêuticos.

American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional, Metabolic and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008;S109–84.

Esta orientação abrange considerações da avaliação pré-operatória de pacientes de cirurgia bariátrica e aspectos da nutrição pós-operatória, a suplementação de vitamina e monitorização laboratorial.

Geissler C, Powers H, editors. *Human nutrition*. 12th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011.

A décima segunda edição do texto clássico de Nutrição Humana e Dietética, anteriormente editado por Garrow, James e Ralph.

Hng KN, Ang YS. Overview of bariatric surgery for the physician. *Clin Med* 2012;12:435–40.

National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care; 2006.

The NICE guidelines on nutrition support in adults: <http://www.nice.org.uk/guidance/QS24>.

Woods SC, D'Aleasio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:537–50

Uma revisão dos mecanismos envolvidos no apetite e saciedade.

Bioquímica clínica do trato gastrointestinal

Ingvar T. Bjarnason • Roy A. Sherwood

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

BOCA E ESÔFAGO

ESTÔMAGO

Helicobacter pylori

Diagnóstico de infecção por *H. pylori*

Secreção acidogástrica

Gastrina

Fator intrínseco

PÂNCREAS

Testes de função pancreática

SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO NO INTESTINO DELGADO

A microflora intestinal normal

Definição, causas e sintomas do supercrescimento bacteriano no intestino delgado

Diagnóstico de supercrescimento bacteriano no intestino delgado

MÁ DIGESTÃO E MÁ ABSORÇÃO

Características clínicas

Absorção de carboidratos

Absorção de proteínas

Absorção de gorduras

PERMEABILIDADE INTESTINAL

TESTES FECAIS DE INFLAMAÇÃO INTESTINAL

Calprotectina

Calprotectina na doença

Tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal e pâncreas (NET)

O ABDOME AGUDO

Introdução

Pancreatite aguda

Gravidez ectópica

Porfiria aguda

As queixas gastrointestinais continuam a direcionar uma quantidade considerável de pacientes para consultas médicas. Essa condição é bem ilustrada pelo fato de que a síndrome do intestino irritável (SII), o distúrbio gastrointestinal mais comumente detectado, apresenta uma estimativa de prevalência de 20% no Reino Unido. Cerca de 30% dessas pessoas procuram orientação médica, perfazendo pelo menos 20 a 50% de atendimento geral de pacientes em clínicas ambulatoriais de gastroenterologia no Reino Unido. Além disso, a prevalência da esofagite de refluxo e a dispepsia não específica estão aumentando e, com o advento de drogas seguras e eficazes para inibir a secreção ácida gástrica, é estimado que o custo do tratamento desses distúrbios possa aumentar pelo menos 20% das despesas com medicamentos nos cuidados primários.

O desenvolvimento de técnicas endoscópicas tem revolucionado a investigação de distúrbios gastrointestinais. A combinação de endoscopia digestiva alta, colonoscopia e enteroscopia óptica e/ou por cápsula endoscópica agora possibilita a visualização do trato gastrointestinal completo e as biópsias podem ser obtidas de todas as partes do intestino. Esse processo resultou na perda de demanda para muitas das investigações bioquímicas clássicas (tais como a secreção ácida gástrica) e, como alguns desses métodos agora são obsoletos, foram omitidos deste capítulo. As investigações endoscópicas e bioquímicas, no entanto, fornecem tipos diferentes de informações, que são, em muitos aspectos, complementares. A endoscopia proporciona um quadro morfológico estático que, por si só, ou com biópsia, apresenta o potencial para oferecer um diagnóstico que traduz automaticamente o tratamento. Os métodos bioquímicos, por outro lado, oferecem uma gama mais ampla de informações, incluindo:

- **Fornecimento de um diagnóstico.** Este é, com frequência, o propósito visado na bioquímica clínica, mas raramente é alcançado. No entanto, a documentação indireta da presença de *Helicobacter pylori* é frequentemente o único teste necessário antes do tratamento, e os testes não invasivos para o supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID) podem ser os únicos necessários para tratar pacientes diabéticos com diarreia.
- **Testes de triagem clínica para investigação invasiva.** Exemplos desses tipos de investigações são as medições de anticorpos séricos antitransglutaminase e testes de permeabilidade intestinal, os quais, se estiverem normais, podem evitar a necessidade de mais testes invasivos e, se positivos, representam indicação para biópsia duodenal ou do jejuno.
- **A detecção e avaliação da gravidade da disfunção intestinal.** Estes testes são solicitados com o objetivo de obter uma explicação para os sinais clínicos (tais como a perda de peso), para o monitoramento da resposta à terapia e para a confirmação de diagnóstico (p. ex., medição da permeabilidade intestinal após a retirada do glúten e o desafio na doença celíaca, embora esse procedimento seja raramente necessário na prática).
- **Fornecimento de informações do prognóstico.** Os testes bioquímicos são adequados especialmente para avaliar alterações funcionais que possam indicar uma alteração drástica na atividade da doença. Esse processo é mais bem exemplificado pelo aumento das concentrações dos marcadores inflamatórios nas fezes dos pacientes com doença intestinal inflamatória (SII) clinicamente quiescente (ou inativa) (SII, ou seja, colite ulcerativa e doença de Crohn), considerando que esses indícios predizem uma recidiva clínica iminente.
- **Investigação do impacto de fatores não intestinais na função intestinal, bioquímicos ou fisiológicos.** Esses fatores podem ser exógenos (p. ex., relacionados com radioterapia, medicamentos, álcool, fatores nutricionais ou ambientais) ou endógenos (p. ex., devido à má nutrição, redução do fluxo sanguíneo, anemia etc). Enteropatias induzidas por drogas anti-inflamatórias não esteroidais (DAINEs) são exemplos de doenças gastrointestinais causadas por fatores exógenos.

Nossa intenção neste capítulo é revisar as investigações novas e estabelecidas em testes laboratoriais do trato gastrointestinal que sejam clinicamente úteis ou para objetivos de pesquisas. Nem sempre fornecemos as variações de referência para os resultados dos testes, considerando que podem diferir dependendo dos fatores ambientais, geográficos e raciais, bem como das diferenças na metodologia.

BOCA E ESÔFAGO

A bioquímica clínica não teve grande impacto na investigação das doenças orais ou esofágicas. A razão é óbvia, pois as principais funções desses órgãos são físicas – ou seja, trituração de alimentos e transporte para o estômago. No entanto, a mucosa bucal é um local comum para obter material para análise genética, e a saliva pode ser analisada por meio de diversos anticorpos (apesar de esse procedimento ser raramente realizado na prática clínica). Embora as glândulas salivares e as secreções parótidas contenham amilase (e iniciem a digestão de carboidratos complexos), peptídeos e fatores de crescimento (que podem conferir um grau de proteção para o estômago e acelerar a cicatrização das lesões gástricas), as medições desses aspectos não são clinicamente úteis, sendo usados somente em pesquisa.

Os distúrbios esofágicos comuns, tais como refluxo e dismotilidade (espasmos esofágicos, incoordenação neuromuscular, acalásia etc.) são investigados e diagnosticados por técnicas de imagem (endoscopia, radiologia), manometria de alta resolução e registro de pH em vez de métodos bioquímicos. Câncer esofágico, infecções (citomegalovírus, *Candida albicans*

e herpes simples) e doenças induzidas por radiação e drogas são diagnosticados amplamente de modo similar, a partir do histórico clínico e por endoscopia e biópsia.

ESTÔMAGO

O estômago funciona como um reservatório para os alimentos ingeridos, em que são misturados com ácido, muco e pepsina, e posteriormente liberados a uma taxa controlada no duodeno. A superfície mucosa do estômago é revestida com células epiteliais colunares que segregam muco, interrompidas por poços gástricos contendo células parietais (ou oxínticas) que segregam ácido, e células-chefe ou principais que segregam pepsinogênio. O ácido clorídrico secretado extermina muitas bactérias ingeridas, fornece o pH ácido necessário para a pepsina (a partir do pepsinogênio) para iniciar a digestão de proteínas e estimula a secreção biliar. A secreção de muco é necessária para proteger a superfície mucosa da parede do estômago dos seus conteúdos ácidos. O estômago secreta também fator intrínseco, que se liga à vitamina B₁₂ e permite ser absorvido no íleo terminal. As contrações musculares da parede do estômago apresentam o efeito mecânico de maceração de alimentos.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori agora é aceito como sendo a principal causa de úlceras duodenais e gástricas; outras causas incluem DAINEs (drogas anti-inflamatórias não esteroideais) e, muito raramente, a síndrome de Zollinger-Ellison. *Helicobacter pylori* desempenha um papel importante nos cânceres gástricos (adenocarcinomas e linfomas do tecido linfoide associado à mucosa) e é certamente a principal causa de gastrite crônica, embora, na maioria dos pacientes, essa manifestação seja assintomática. Muitos especialistas consideram também o *H. pylori* como sendo a principal causa de dispepsia não ulcerosa, e as recomendações recentes sugerem que qualquer pessoa que assim o desejar deve ser testada para o *H. pylori* e receber o tratamento necessário se houver detecção positiva. O modo de transmissão do *H. pylori* não está definido. É considerado como uma infecção adquirida na infância, possivelmente pela via fecal-oral, o que poderia explicar a prevalência mais elevada nos países em desenvolvimento e a redução progressiva da prevalência nos países desenvolvidos, com melhor higiene, conservação de alimentos e famílias menores. Independentemente de qual seja o modo de transmissão, o *H. pylori* desencadeia uma resposta inflamatória que geralmente é assintomática. Esse processo adquire a forma de gastrite crônica, com um infiltrado celular inflamatório agudo de severidade variável. Nove entre dez pessoas infectadas pelo *H. pylori* não desenvolvem úlceras. O desenvolvimento variável da doença clinicamente significativa se relaciona com o local da infecção, os fatores de virulência (p. ex., fosfolipases, citotoxinas vacuolizantes [VAC], proteína CagA) e os fatores do hospedeiro pouco definidos que incluem fluxo sanguíneo, secreção de muco e estimulação do pepsinogênio. Há três padrões reconhecidos de infecção por *H. pylori* no estômago. O tipo mais comum é aquele de inflamação de baixo grau da porção média do estômago. Esse processo ocorre em pessoas com um limiar elevado para resposta imune e o *H. pylori*, que apresenta baixa expressão de CagA e VAC. A secreção ácida gástrica é reduzida e, geralmente, não existem consequências clínicas significativas. Se o microrganismo estiver predominantemente no antro, a inflamação conduz para a disfunção das células G antrais que se tornam hiper-reativas e segregam quantidades desproporcionais de gastrina em resposta aos alimentos e à distensão gástrica. A gastrina apresenta um efeito trófico nas células parietais gástricas, aumentando seu número e estimulando essas células diretamente, por meio dos receptores da superfície celular, para produzir mais ácido, resultando no estado hiperácido característico de pacientes com ulceração duodenal.

O terceiro padrão, uma infecção pangástrica com *H. pylori*, é característico dos indivíduos que desenvolvem úlceras gástricas e daqueles que apresentam riscos de desenvolvimento de câncer gástrico. Esses indivíduos tendem a apresentar secreção ácida gástrica normal ou reduzida. Na teoria, seria possível realizar uma endoscopia em todo paciente com indigestão e documentar o padrão de infecção. No entanto, esse procedimento seria excessivamente dispendioso, considerando o grande número de pacientes sintomáticos. Uma opção menos onerosa seria avaliar um painel de hormônios que são secretados a partir de locais anatômicos definidos no estômago (p. ex., pepsinogênio 1 e 2 e gastrina-17); no entanto, um trabalho suplementar é necessário antes de essa abordagem se tornar amplamente aceita. Assim, uma abordagem mais pragmática tem sido adotada em pacientes adultos com 50 a 55 anos, especificamente para testar e tratar a infecção por *H. pylori*, independentemente do diagnóstico exato (úlceras, gastrite etc.), a menos que os indicadores de “bandeira vermelha” apresentem indícios da presença de malignidade (p. ex., perda de peso, disfagia).

Após estabelecer a presença de *H. pylori* (ver adiante), existe a disponibilidade de um grande número de regimes de erradicação, e a taxa de fracasso da erradicação, após as tentativas de ao menos três regimes diferentes, apresenta-se < 5 a 10%. Se o *H. pylori* for erradicado com sucesso, as taxas de reinfecção são extremamente baixas (< 1%).

Diagnóstico de infecção por *H. pylori*

Existem vários métodos para diagnóstico de infecção por *H. pylori*. Na endoscopia, é possível fazer biópsias pelas quais o organismo pode ser visualizado histologicamente ou submetido à cultura, salientando que esse último procedimento pode ser realizado somente se houver falhas repetidas no tratamento. Alternativamente, a biópsia pode ser testada diretamente usando-se os *kits* disponíveis comercialmente, os quais dispõem de um gel contendo ureia e um indicador que altera a cor em pH alcalino. Na presença de *H. pylori* (que contém urease), a ureia é decomposta em dióxido de carbono e amônia. Esse último elemento aumenta o pH do gel e ocorre alteração de cor. Métodos menos invasivos envolvem a medição de anticorpos específicos contra *H. pylori* (IgG ou IgA). Esses anticorpos são efetivamente adequados para triagem (sensibilidade 92%, especificidade 83%), mas não podem ser usados para documentar o sucesso do tratamento, pois os títulos elevados de anticorpos podem persistir apesar da erradicação bem-sucedida.

O teste respiratório para o *H. pylori* é atualmente o método mais amplamente usado para o diagnóstico não invasivo. Esse teste usa o mesmo princípio do teste com base em biópsia, e representa uma fração do custo de endoscopia e biópsia. Os pacientes recebem por via oral a ureia isotopicamente marcada (carbono-13 [^{13}C] ou carbono-14 [^{14}C]). Se não houver a presença de urease, a ureia é absorvida intacta e excretada na urina. Se o *H. pylori* estiver presente, o dióxido de carbono marcado é absorvido pela circulação e exalado pela respiração. Amostras respiratórias são obtidas antes, e 45-60 minutos após a ingestão oral de ureia marcada. A detecção de carbono marcado é realizada geralmente por espectrometria de massa. O teste respiratório é amplamente usado e pode ser utilizado também para avaliar o sucesso do tratamento (sensibilidade 95%, especificidade 96%). Para concluir, existem *kits* comerciais que usam a reação em cadeia da polimerase para amplificar as sequências nucleares específicas para o *H. pylori* a partir da saliva ou fezes (sensibilidade 95%, especificidade 94%). Os exames de fezes estão sendo usados cada vez mais para a detecção e confirmação da erradicação bem-sucedida de *H. pylori* em vez do teste respiratório.

Secreção ácida gástrica

Antes da constatação do papel do *H. pylori* na úlcera péptica, era uma prática comum investigar a secreção ácida gástrica nos pacientes com úlceras duodenais, os quais apresentam tendências hipersecretoras, e aqueles com úlceras gástricas, que tendem a apresentar taxas de secreção normais ou baixas. Os cânceres gástricos estão associados muitas vezes à hipocloridria, e a acloridria é comum na anemia perniciosa e no câncer gástrico.

Os testes de secreção ácida agora são usados apenas raramente nos ambientes de pesquisas, e não estão mais disponíveis na grande maioria dos departamentos de bioquímica clínica: esses testes tornaram-se obsoletos considerando que os seus resultados não alteram o gerenciamento ou a prática clínica.

Gastrina

Em < 0,5% dos pacientes com úlceras gastroduodenais, a causa é a liberação não regulada de gastrina a partir de um tumor endócrino denominado gastrinoma, que pode causar a síndrome de Zollinger-Ellison caracterizada por múltiplas úlceras gastroduodenais. As concentrações plasmáticas de gastrina persistentemente altas resultam não somente em hipersecreção acentuada de ácido gástrico, mas também no aumento da massa das células parietais, considerando que a gastrina é um hormônio que atua como fator trófico para essas células. Os pacientes podem apresentar sintomas que são indistinguíveis da úlcera péptica associada ao *H. pylori*. No entanto, a diarreia coexistente, (devido à inativação ácida de enzimas pancreáticas), múltiplas úlceras envolvendo a segunda parte do duodeno, ulceração recorrente e úlceras refratárias ao tratamento convencional devem sempre levantar suspeitas. Os gastrinomas são esporádicos (a forma mais comum) ou associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN 1, síndrome de Werner), uma síndrome caracterizada pela presença de dois ou mais tumores da pituitária, ilhotas pancreáticas e da paratireoide. A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 está associada também ao aumento da prevalência de tumores carcinoides, adrenocorticais e da tireoide.

Os gastrinomas estão situados geralmente no pâncreas, mas são detectados cada vez mais surgindo no duodeno, estômago e ossos. Cerca de 60% são evidentemente malignos, com múltiplas metástases no diagnóstico. Considerando uma suspeita da síndrome de Zollinger-Ellison, a primeira etapa é medir a gastrina sérica em jejum, pois, potencialmente, todos os casos estão associados a concentrações elevadas desse hormônio. O diagnóstico diferencial de uma concentração de gastrina ligeiramente elevada inclui hipocloridria, terapia com medicamentos inibidores da bomba de prótons, anemia perniciosa e hiperplasia antral de células G. Considerando um acentuado indício de gastrinoma, a próxima etapa é localizar o tumor, o que é realizado de forma mais adequada em um centro especializado. As técnicas para a localização do tumor incluem ultrassom endoscópico, varredura de octreotida, imagem por ressonância nuclear magnética (RNM), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada (TC) (considerando este último procedimento especialmente útil para detectar metástases). O

diagnóstico definitivo é histológico. O tratamento de gastrinomas costuma envolver uma combinação de cirurgia, quimioterapia e supressão ácida para o alívio sintomático.

Fator intrínseco

O fator intrínseco é uma glicoproteína secretada principalmente pelas células parietais do estômago. Sua secreção é controlada pelos mesmos processos bioquímicos que regulam a secreção ácida, e sua ação é auxiliar na absorção de vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂ é liberada a partir das proteínas alimentares pela ação da pepsina e, a seguir, se associa aos ligantes-R (haptocorrinas), glicoproteínas secretadas pelo estômago, para auxiliar na sua proteção contra a degradação ácida. Posteriormente, a vitamina B₁₂ divide-se a partir de complexos de ligantes-R pela proteólise pancreática no duodeno e, a seguir, liga-se ao fator intrínseco para formar um complexo resistente que interage com receptores das células ileais (cubulina).

A causa mais comum de deficiência do fator intrínseco é a autoimunidade; a razão para solicitar a medição de anticorpos antifator intrínseco geralmente é a detecção de uma concentração plasmática baixa de vitamina B₁₂ – uma causa de anemia macrocítica e de vários distúrbios neurológicos. O diagnóstico de anemia perniciosa tem como base a evidência de uma concentração plasmática baixa de vitamina B₁₂ juntamente com a presença de anticorpos que detectam células antiparietais e/ou anticorpos antifator intrínseco (Cap. 27). Atualmente, os ensaios automatizados de vitamina B₁₂ sofrem, em quantidades diferentes, pela interferência de anticorpos antifator intrínseco; as estratégias alternativas para avaliação do posicionamento da vitamina B₁₂ incluem a medição de homocisteína sérica, ácido metilmalônico e concentrações de holotranscobalamina. Outras causas de deficiência de fator intrínseco que ocasionam a baixa concentração plasmática de vitamina B₁₂ incluem gastrectomia, acloridria e ausência congênita de fator intrínseco, o que é raro. A deficiência de vitamina B₁₂ pode ocorrer também devido à ingestão deficiente dessa vitamina (p. ex., nos veganos, inanição ou ingestão alimentar reduzida de qualquer causa) ou na doença do intestino delgado envolvendo o íleo terminal. As biópsias gástricas evidenciando as características histopatológicas de gastrite atrófica podem ser úteis, e há algumas indicações de que os pacientes devem ser submetidos a endoscopias de vigilância, uma vez que um diagnóstico seja feito, devido ao aumento da incidência de câncer gástrico. Nos pacientes com suspeita de doença do intestino delgado, a escolha para o diagnóstico é a realização de enteroscopia com cápsula sem fio ou enteróclise por TC/RNM (técnicas especializadas nas quais um meio de contraste é infundido no intestino delgado). Anteriormente, havendo a evidência de uma concentração baixa de vitamina B₁₂, era habitual solicitar um teste de Schilling, que apresentava o potencial para auxiliar no diagnóstico diferencial; no entanto, tal teste tornou-se obsoleto, tendo em vista a melhoria das técnicas por imagens. Embora os inibidores da bomba de prótons induzam um estado de hiposecreção ácida gástrica e sejam amplamente usados, é excepcionalmente raro observar a deficiência de vitamina B₁₂ nesses pacientes.

PÂNCREAS

A função exócrina do pâncreas inclui a produção de bicarbonato e enzimas, incluindo amilase, lipase, tripsina, quimotripsina, enterases e carboxipeptidases. O diagnóstico diferencial de doença pancreática exócrina em neonatos e crianças se apresenta de forma predominante entre fibrose cística e aplasia das células acinares pancreáticas (síndrome de Shwachman-Diamond). As principais doenças que afetam o pâncreas nos adultos são pancreatite aguda, pancreatite crônica levando à insuficiência pancreática e carcinoma do pâncreas. A pancreatite crônica resulta na perda progressiva de células de ilhotas e de tecido acinar. A apresentação ocorre geralmente com dor abdominal superior recorrente irradiando para as costas, embora a má absorção (p. ex., esteatorreia) possa ser a característica presente. Aproximadamente 90% do tecido acinar pancreático deve ser perdido antes de as características de má absorção se tornarem evidentes, e a redução clinicamente significativa na função endócrina costuma ocorrer mais tarde no processo da doença.

Testes de função pancreática

Os testes de função pancreática geralmente são divididos em testes diretos (invasivos) e testes indiretos em amostras sanguíneas, de urina ou fecais.

Testes diretos ou de função invasiva

O teste padrão-ouro de função pancreática é o teste de secretina-pancreozimina. Ele avalia a função exócrina medindo-se a secreção de bicarbonato e de enzimas pancreáticas (amilase e tripsina) em aspirados de um tubo situado no duodeno, geralmente sob controle fluoroscópico. A secretina é administrada para induzir a secreção de fluidos, enquanto a

pancreozimina ou seu análogo, a ceruleína (teste de secretina-ceruleína), é administrada para induzir a produção de enzimas. Esse teste requer atenção precisa para a técnica de posicionar corretamente o tubo e manter sua permeabilidade, e é desconfortável para o paciente. Atualmente, é raramente usado na prática de rotina; no entanto, permanece como o teste que apresenta a mais elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico diferencial de insuficiência pancreática.

Teste de função pancreática não invasiva

Enzimas séricas. A medição de enzimas pancreáticas no soro é a prática padrão na pancreatite aguda, mas raramente é útil na investigação de pancreatite crônica.

A amilase é a enzima mais comumente mensurada devido à disponibilidade de métodos facilmente automatizados e não dispendiosos. Uma desvantagem é a falta de especificidade para o pâncreas, considerando que a amilase na circulação é derivada de fontes pancreáticas e não pancreáticas (principalmente salivares) em quantidades aproximadamente iguais. A medição da amilase pancreática específica pode ser obtida usando técnicas de imunossobstração. A consideração da etnicidade do paciente é importante na interpretação dos resultados da amilase, considerando que os indivíduos de origem africana apresentam uma faixa de referência mais elevada para a amilase não pancreática. O mecanismo para essa diferença é desconhecido. Um aumento nas frações pancreáticas e não pancreáticas pode indicar a presença de macroamilasemia – complexos de imunoglobulina e amilase que apresentam meia-vida prolongada na circulação devido à redução no *clearance*. As causas não pancreáticas de aumento na amilase sérica são apresentadas na [Tabela 12.1](#). A lipase apresenta especificidade maior para a doença pancreática do que a amilase, mas os métodos disponíveis tendem a ser mais complexos e dispendiosos. A maioria da lipase existente na corrente sanguínea é a forma pancreática, embora uma lipase sublingual também esteja presente. A lipase não é afetada pela etnicidade. A tripsina é 100% específica para o pâncreas e seria dessa forma, teoricamente, a melhor das três enzimas para a medição. No entanto, existem obstáculos fisiológicos que significam que a tripsina, por si só, raramente é mensurada em amostras sanguíneas. A tripsina é produzida e armazenada no pâncreas, na sua forma zimogênica inativa (tripsinogênio), e é ativada após a secreção no trato intestinal. A tripsina ativa, ao entrar na circulação, liga-se imediatamente aos inibidores de protease α 2-macroglobulina e α 1-antitripsina. Após essa ligação, a tripsina não é mensurável usando técnicas padrão, mas qualquer tripsinogênio que entrar na circulação pode ser medido como “tripsinogênio imunorreativo” (TIR). Este pode ser usado como um teste de primeira linha na triagem de fibrose cística usando as gotas de sangue contidas nos cartões Guthrie (Teste de Guthrie) em recém-nascidos com 7 a 10 dias de idade (teste do pezinho). Um programa nacional de triagem de fibrose cística foi iniciado em 2006 e 2007, no Reino Unido; o TIR é usado para a triagem inicial com o teste genético subsequente para a confirmação.

TABELA 12.1 Causas não pancreáticas de atividade elevada da amilase plasmática

Condição	Razão para hiperamilasemia
Úlcera péptica perforada	Aumento da entrada de enzimas pancreáticas na circulação
Obstrução do intestino delgado ou perfuração	Aumento da entrada de enzimas pancreáticas na circulação
Ruptura da gravidez ectópica (tubária) e salpingite	Liberação de amilase na trompa de Falópio
Inflamação da glândula salivar; por exemplo, com cálculos ou papeira	Liberação de amilase das glândulas salivares
Administração de opiáceos	Contração do esfíncter de Oddi
Insuficiência renal	Depuração renal de amilase prejudicada
Macroamilasemia	A amilase torna-se complexada com uma proteína plasmática (em alguns casos, uma imunoglobulina), e o aumento de tamanho do complexo resulta em depuração renal prejudicada. Desse modo, a hiperamilasemia pode ser detectada na ausência de doença
Certos tumores do pulmão e ovário	Produção de amilase pelo tumor
Cetoacidose diabética	Depuração renal prejudicada
Indivíduos de origem africana	Circulação mais elevada de amilase de causa desconhecida

Testes fecais. A medição da excreção fecal de gordura como um teste de má absorção de gorduras (e, desse modo, indiretamente de função exócrina pancreática), é agora considerada como obsoleta pela maioria dos bioquímicos clínicos e gastroenterologistas.

As enzimas pancreáticas que têm sido medidas nas fezes incluem quimotripsina e elastase. As medições da quimotripsina nas fezes têm sofrido falta de padronização das técnicas usadas, tornando-se difícil comparar os resultados obtidos de vários grupos que usaram o teste. A medição de elastase-1 pancreática fecal é recomendada atualmente como o marcador de escolha

para detectar insuficiência pancreática. A elastase é uma endopeptidase e uma proteína de ligação aos esteróides. Assim como a quimotripsina, a elastase não é degradada durante o trânsito através do trato intestinal, e é estável nas amostras fecais *in vitro*. Dois ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISAs) disponíveis comercialmente usando anticorpos específicos para elastase pancreática foram estudados em pacientes com insuficiência pancreática. A sensibilidade de 60 a 100% para doença pancreática moderada a severa, usando um ponto de corte de 200 µg/g de peso úmido, foi relatada para a elastase fecal. A discriminação entre a diarreia de origem pancreática e não pancreática foi relatada como boa, com melhor especificidade que a quimotripsina. As medições da elastase fecal também podem ser úteis na determinação da quantidade de terapia de reposição de enzima pancreática necessária nos pacientes com fibrose cística ou insuficiência pancreática crônica (a quimotripsina não pode ser usada para essa finalidade). Enquanto os testes bioquímicos tentam obter um diagnóstico funcional na pancreatite crônica, as técnicas por imagem oferecem informações adicionais que podem revelar a causa. As radiografias simples do abdome, a ultrassonografia endoscópica, a TC (tomografia computadorizada) e a colangiopancreatografia por ressonância nuclear magnética (CPRNM) são procedimentos considerados úteis de forma geral. A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com ou, mais comumente, sem estimulação de secretina é amplamente usada, mas representa um risco de 10% de complicações significativas.

SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO NO INTESTINO DELGADO

Com o descobrimento dos micróbios no século 19, as teorias foram formuladas ligando o intestino com o desenvolvimento de doença sistêmica como um resultado de uma interação desfavorável entre os micróbios intestinais luminais e o corpo. Esses conceitos atualmente se apresentam com as mesmas evidências nos meios de comunicação de massa, por meio dos quais os produtores de iogurtes com ingredientes vivos (contendo bactérias viáveis) procuram equiparar a ingestão de seus produtos (probióticos) com saúde, vitalidade e felicidade.

A microflora intestinal normal

Apesar da importância reconhecida no que se refere às bactérias intestinais, a realidade é que estamos ainda nos estágios descritivos da avaliação da flora intestinal normal, e não entendemos completamente sua função e o seu impacto em nosso bem-estar. Embora a maior parte dos micróbios intestinais habite a parte inferior do intestino, até mesmo o estômago geralmente não é estéril com contagens de populações bacterianas (bacilos Gram-positivos aeróbios) de cerca de 10^3 por grama de conteúdo luminal. O jejuno apresenta uma flora Gram-positiva semelhante, com uma população mais elevada de cerca de 10^4 por grama de conteúdos luminais. O íleo contém uma flora mais variada, que inclui aeróbios e anaeróbios, com populações de 10^5 a 10^8 por grama. No intestino grosso, os anaeróbios Gram-negativos tornam-se espécies predominantes, as populações bacterianas aumentam significativamente para 10^{10} a 10^{12} por grama de conteúdo cecal. Contagens semelhantes estão presentes no cólon distal, onde a flora bacteriana corresponde àquela observada nas análises fecais.

Esses dados foram obtidos usando técnicas invasivas não usadas comumente na prática clínica. No entanto, as populações bacterianas intestinais e espécies diferem entre os indivíduos e se relacionam em uma via complexa de idade, nutrição, fatores geográficos e raciais, tratamento antimicrobiano e doenças intrínsecas do intestino.

Definição, causas e sintomas do supercrescimento bacteriano no intestino delgado

Os números relativamente reduzidos de bactérias normalmente presentes no intestino delgado são provavelmente de pouca importância. No entanto, podem surgir problemas quando ocorre o aumento da população bacteriana no intestino delgado – ou seja, o supercrescimento bacteriano. Uma consideração essencial dessa definição é que o supercrescimento bacteriano baseia-se nas estimativas qualitativas e quantitativas de bactérias coliformes em aspirados do intestino delgado, algo que não é possível na prática clínica de rotina. Existem diversas doenças e condições associadas ao supercrescimento bacteriano do intestino delgado, uma combinação de fatores predispondo ao supercrescimento em qualquer condição estabelecida. A hipocloridria gástrica proveniente de qualquer causa pode contribuir para o supercrescimento bacteriano no intestino delgado. Outros fatores incluem: alterações na imunologia sistêmica (p. ex., deficiência isolada de imunoglobulina A, hipogamaglobulinemia, deficiência imune combinada, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana); motilidade prejudicada (p. ex., idade avançada, neuropatia autonômica no diabetes, fibrose na esclerodermia); insuficiência pancreática; antibióticos orais; doença intrínseca do intestino delgado (p. ex., diverticulose jejunal, doença celíaca, doença de Crohn do intestino delgado), e cirurgia (remoção da junção ileocecal, alças cegas induzidas cirurgicamente e, cada vez mais, cirurgia bariátrica).

O supercrescimento bacteriano do intestino delgado pode ser assintomático ou estar associado a sintomas não específicos, tais como distensão abdominal (inchaço), eructação, flatulência, burburinhos e diarreia. A apresentação clínica clássica inclui

deficiência de vitamina B₁₂ (bactérias intestinais competem com enterócitos por essa vitamina), altas concentrações de folato no sangue (as bactérias são uma fonte dessa vitamina) e a má absorção de gordura, salientando que esses processos não são observados com frequência atualmente. Por outro lado, a condição é considerada quando pacientes que são predispostos ao supercrescimento bacteriano apresentam sintomas intestinais; por exemplo, os pacientes diabéticos com diarreia, perda de peso e anemia. Um fator interessante é que o supercrescimento bacteriano no intestino delgado (disbiose intestinal) pode ser responsável pelos sintomas em uma proporção de pacientes diagnosticados com a síndrome do intestino irritável (SII).

Diagnóstico de supercrescimento bacteriano no intestino delgado

Considerando as diferenças geográficas e/ou raciais da flora bacteriana do intestino delgado, é aconselhável que cada laboratório estabeleça de forma independente seus próprios limites de referência para os testes investigatórios. O procedimento diagnóstico padrão-ouro é um exame microbiológico (culturas bacteriológicas quantitativas e qualitativas) de conteúdos do intestino delgado, mas esse procedimento é impraticável na prática clínica de rotina. Mais convenientes, os procedimentos bioquímicos não invasivos, com base na administração oral de substâncias que são metabolizadas por bactérias para produzir produtos que podem ser detectados na respiração, foram introduzidos atualmente, mas a confiabilidade desses procedimentos permanece controversa. As substâncias usadas não são absorvidas no intestino delgado (p. ex., lactulose) e, dessa forma, tornam-se disponíveis para o metabolismo das bactérias, ou são absorvidas normalmente no intestino delgado (p. ex., glicose e D-xilose) e, assim, estão sujeitas apenas ao metabolismo das bactérias, quando esses organismos estão presentes no intestino delgado. A lactulose e as substâncias de ensaio similares apresentam a vantagem teórica de avaliar a totalidade do intestino delgado, enquanto aquelas absorvidas prontamente podem ser mais seletivas para o intestino delgado proximal. Os resultados dos testes também dependem da taxa de trânsito intestinal. Quando o trânsito é muito rápido, a carga ingerida pode ser liberada para o ceco e apresentar um resultado falso-positivo. Além disso, os testes variam na sensibilidade, provavelmente devido à influência de outros fatores pouco definidos.

O teste respiratório de ¹⁴C-glicolato foi um dos primeiros a ser usado para o diagnóstico não invasivo de supercrescimento bacteriano no intestino delgado; no entanto, ele está obsoleto, pois os resultados falso-negativos são comuns. Os testes respiratórios bacterianos no intestino delgado atualmente em uso de rotina incluem aqueles abrangendo substâncias para ensaios marcadas com ¹³C (uso menos comum de ¹⁴C), marcadas com CO₂ e testes respiratórios de hidrogênio. Os testes respiratórios com hidrogênio dependem do fato de que as células dos mamíferos não produzem hidrogênio. Um hidrogênio expirado > 20 ppm em gás expirado após a administração da substância de ensaio (50 g de glicose ou 10 g de lactulose) indica supercrescimento bacteriano. O hidrogênio expirado é relativamente simples de medir com um teste efetuado próximo ao paciente. No entanto, existem limitações inerentes na detecção de hidrogênio expirado; por exemplo, devido à presença de fumo e à produção de hidrogênio pela flora oral. O carboidrato também pode ser retido no intestino de uma refeição anterior. Anormalidades no trânsito intestinal e a terapia simultânea com antibióticos também podem influenciar o resultado. Curiosamente, alguns indivíduos apresentam falhas na produção de hidrogênio expirado quando desafiados com um carboidrato não absorvido, tal como a lactulose. Existem diversos protocolos diferentes disponíveis para o desempenho desses testes respiratórios, e seus valores continuam a ser debatidos.

MÁ DIGESTÃO E MÁ ABSORÇÃO

É convencional a distinção entre a absorção deficiente de nutrientes devido à má digestão por um lado e a má absorção de outro. Os sintomas produzidos pelas duas condições compartilham muitas características clínicas e existe um espectro muito amplo de causas subjacentes. No entanto, como os dois processos estão integrados e, desse modo, intrinsecamente ligados, muitas vezes são agrupados pelas características de “má absorção”. Um entendimento bem-definido de ambos os processos normais de digestão e absorção, e as formas como podem ocorrer as perturbações, é imprescindível para identificar o papel que a bioquímica clínica desempenha, tanto na realização do diagnóstico clínico como no prognóstico de avaliação.

Características clínicas

A má absorção pode envolver nutrientes múltiplos ou isolados. Considerando que alguns pacientes podem apresentar uma única característica clínica, outros podem apresentar várias. As características clínicas podem evidenciar a falta de nutrientes (ou deficiências), a retenção de nutrientes no intestino (levando, por exemplo, ao aumento de fermentação bacteriana) ou ambas as condições.

A deficiência de lactase intestinal determinada geneticamente (ver a seguir) é um paradigma para a má digestão. Os sintomas variam de nenhum, para aqueles de inchaço abdominal, flatulência excessiva e diarreia aquosa (remanescente da SII) dependendo amplamente do grau de deficiência de lactase, absorção de lactose e tempo de trânsito intestinal. A doença

celíaca é um exemplo de uma condição que causa má absorção. O reconhecimento precoce da doença agora é comum, mas, no passado, as características clássicas de apresentação da doença incluíam: fezes soltas frequentes, esteatorreia, anemia (deficiência de ferro ou ácido fólico), crescimento deficiente ou incompatível, osteomalácia (má absorção de vitamina D e cálcio), tétano (hipocalcemia) e, ocasionalmente, facilidade de contusões (deficiência de vitamina K). Exposição a frações de glúten presentes no trigo e em diversos outros cereais é um fator essencial de predisposição para a doença celíaca. Essas frações são consideradas como sujeitas a uma reação enzimática pela transglutaminase (que catalisa a desamidação de resíduos específicos de glutamina para glutamato). Nos pacientes com a doença (e a maioria daqueles com o antígeno característico de leucócitos humanos [HLA] alelos DQ2 e DQ8), o peptídeo produzido apresenta afinidade para se posicionar em um sulco situado nas moléculas codificadas pelo HLA. Esse processo desencadeia uma resposta anormal das células T da mucosa intestinal, resultando em uma resposta inflamatória que causa as alterações características da doença celíaca. A resposta desencadeada pelos anticorpos pode ser útil no diagnóstico. Os anticorpos antitransglutaminase tecidual não são um substituto para o teste diagnóstico definitivo (a demonstração de atrofia vilosa total em uma biópsia do intestino delgado), mas são úteis como um procedimento de triagem antes da endoscopia e no acompanhamento, considerando que geralmente tornam-se normais com o tratamento bem-sucedido. Exemplos de como a má absorção pode estar presente são apresentados na [Tabela 12.2](#). Algumas das investigações laboratoriais básicas que devem ser realizadas em pacientes com indícios de diagnóstico de má absorção são apresentadas na [Tabela 12.3](#). Se todos esses testes forem normais, não há probabilidade de diagnóstico de má absorção; se os testes apresentarem resultados anormais, a próxima etapa é detectar uma causa específica, que deve ser orientada pelo histórico, achados clínicos e resultados laboratoriais. A anemia é uma característica especialmente comum de doença gástrica e do intestino delgado. A fisiologia e a bioquímica das vitaminas e minerais envolvidos na formação sanguínea são discutidos em detalhes no [Capítulo 27](#). A doença óssea metabólica é discutida em detalhes no [Capítulo 31](#). Em pacientes com má absorção, muita ênfase tem sido atribuída até agora à má absorção de cálcio e de vitamina D, levando ao quadro clínico de osteomalácia. O advento das varreduras através da absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) com quantificação confiável, sensível e reprodutível da densidade mineral óssea tem esclarecido que existe uma alta prevalência de diminuição da densidade mineral óssea nos pacientes com doença celíaca e doença de Crohn, mesmo com o tratamento bem-sucedido. A densidade mineral óssea se apresenta frequentemente reduzida em ambos os distúrbios, e a osteoporose pode ser observada em cerca de 25% dos pacientes. A doença óssea nessas condições afeta predominantemente os quadris, com vértebras e ossos dos antebraços um pouco menos afetados com severidade. Um ponto importante é que a densidade mineral óssea diminuída está presente, muitas vezes, na síndrome do intestino irritável (SII) e é independente de tratamento com corticosteroides (que é, por si só, uma causa de osteoporose). A densidade mineral óssea reduzida em pacientes com SII está associada à liberação das citocinas a partir do intestino na circulação, levando à deficiência da atividade osteoblástica com a redução não simultânea da atividade osteoclástica.

TABELA 12.2 Exemplos das formas pelas quais a má absorção pode-se apresentar

Apresentação	Causa
Passagem de fezes de cor pálida, volumosas, ofensivas	Má absorção de gorduras ou má digestão
Distensão abdominal, burburinhos, diarreia aquosa e flatos excessivos	Má absorção de carboidratos
Indisposição indefinida e cansaço, algumas vezes com perda de peso (adultos); retardamento do crescimento (crianças)	Deficiência generalizada de nutrientes
Anemia	Deficiência de ferro, folato ou vitamina B ₁₂
Facilidade de contusão ou sangramento	Deficiência de Vitamina K
Crescimento deficiente (bebês)	Deficiência generalizada de nutrientes

TABELA 12.3 Algumas investigações laboratoriais básicas em pacientes com suspeita de má absorção

Investigação	Para detectar
Testes para evidências de má absorção	
Hemograma completo	Anemia, evidências de deficiência hematínica
Ferritina	Deficiência de ferro
Vitamina B ₁₂	Deficiência de vitamina B ₁₂
Folato	Deficiência de folato
Tempo de atividade da protrombina (TAP)/razão normalizada internacional (RNI)	Deficiência de vitamina K
Albumina	Desnutrição
Vitamina D	Deficiência de vitamina D
Testes para causas de má absorção	

Proteína C reativa
 Imunoglobulinas
 Anticorpos antitransglutaminase tecidual e da antigliadina
 Elastase fecal

Condições inflamatórias
 Hipogamaglobulinemia
 Doença celíaca
 Insuficiência pancreática

Absorção de carboidratos

Carboidratos alimentares

Na maioria das dietas humanas, os carboidratos são a principal fonte de energia. A forma mais importante na dieta é o amido, que representa cerca de dois terços de carboidrato alimentar digestível, o terço remanescente sendo constituído de sacarose, lactose e de seus monossacarídeos integrantes. O amido é um polímero de glicose consistindo em duas formas: amilose e amilopectina. A amilose é composta por cadeias não ramificadas, longas de moléculas de glicose unidas pelas ligações α -1,4. A amilopectina é constituída de cadeias de moléculas de glicose com pontos de ramificação para cadeias laterais a cada 12 a 25 unidades de glicose. Em cada ponto de ramificação, existe uma ligação α -1,6. Sacarose e lactose são dissacarídeos, a sacarose é um dímero de glicose e frutose, enquanto a lactose é um dímero de glicose e de galactose.

Digestão de carboidratos

Eventos luminais na digestão de carboidratos. A etapa inicial na absorção de amido é a digestão enzimática de ligações α -1,4 pela amilase salivar para liberar maltose (dímero de duas moléculas de glicose) e maltotriose (trímero de três moléculas de glicose). A enzima salivar é rapidamente inativada pelo ácido gástrico, mas a hidrólise prossegue pela ação da amilase pancreática, os produtos finais sendo maltose, maltotriose, oligossacarídeos ramificados de cadeia curta e dextrinas α -limite, salientando que estes dois últimos são segmentos ramificados residuais resultantes da digestão incompleta de amilopectina. Não ocorre a produção de nenhuma glicose livre.

Eventos nos enterócitos na digestão de carboidratos. A etapa final da digestão de carboidratos, a conversão de oligossacarídeos para monossacarídeos, é realizada pelos dissacaridases dos enterócitos do intestino delgado. As principais dissacaridases são a maltase, sacarase-isomaltase e lactase (Fig. 12.1). Essas enzimas são sintetizadas no retículo endoplasmático, transportadas para o aparelho ou complexo de Golgi e, a seguir, para a borda em escova do intestino. Essas enzimas são distribuídas em toda a extensão do intestino delgado, mas a sacarose e a lactase apresentam concentrações mais elevadas no jejuno. Em geral, essas enzimas estão presentes em quantidade excessiva – considerável, de modo que alguma redução na atividade não costuma resultar em sintomas.

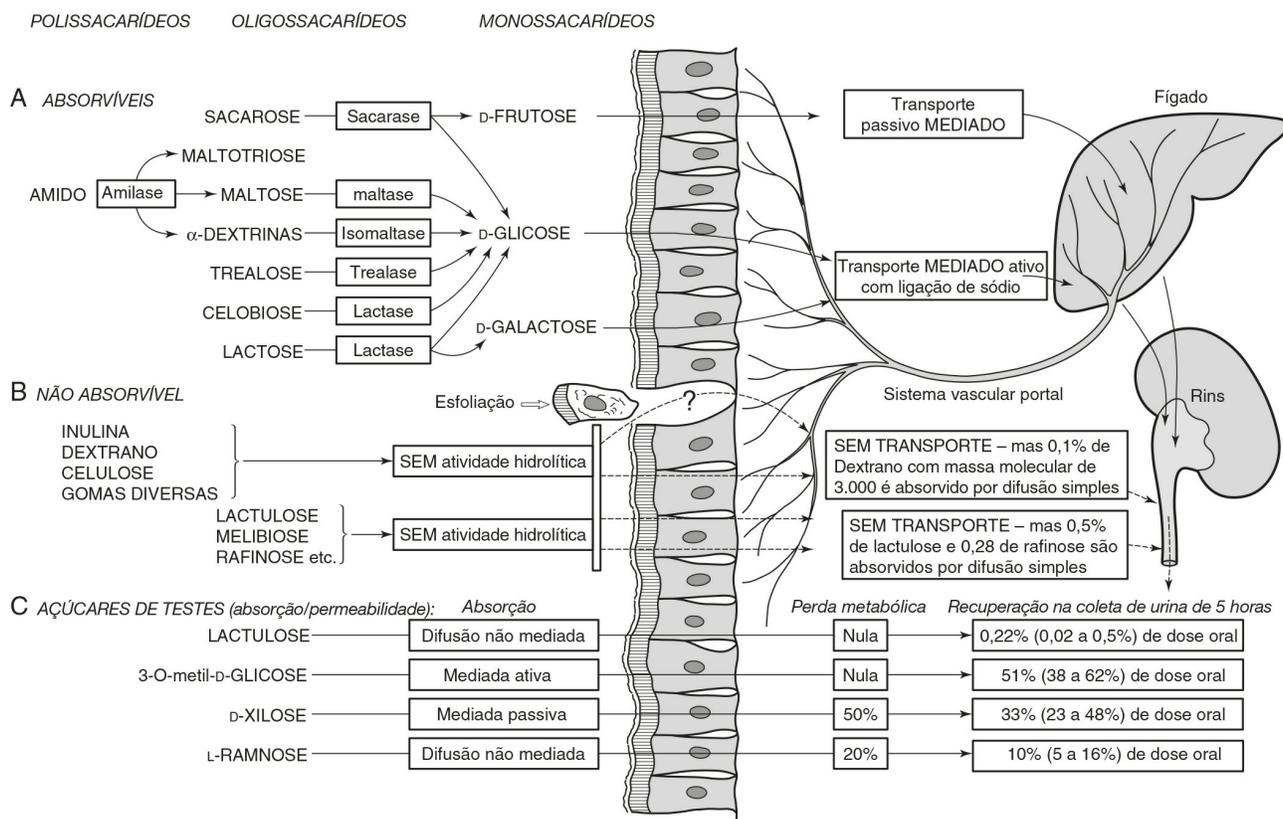


FIGURA 12.1 ■ Digestão e absorção de sacarídeos. (A) O amido ingerido é decomposto em diversos dissacarídeos pela amilase salivar e pancreática. Os dissacarídeos são clivados pelas diversas dissacaridasas da borda em escova para produzir D-frutose, D-glicose e D-galactose. Esses oligossacarídeos, por sua vez, são transportados através da borda em escova e enterócitos, e na circulação por sistemas específicos de transporte. (B) Polissacarídeos, dissacarídeos e trissacarídeos não hidrolisáveis não penetram pela borda em escova. As pequenas quantidades que permeiam o intestino parecem passar por uma via paracelular ou através de áreas de extrusão de células (apoptose). (C) Quatro tipos de açúcares usados comumente foram utilizados em um teste combinado de capacidade de absorção intestinal e de permeabilidade intestinal, usando diferentes vias de transporte através do intestino, que possibilitam avaliar as diversas funções intestinais. Esse procedimento aumenta o valor discriminatório dos testes quando a doença intestinal é avaliada.

Os três monossacarídeos principais derivados da alimentação (glicose, galactose e frutose) são absorvidos por sistemas de transporte mediados por carregadores saturáveis na borda em escova dos enterócitos. O transporte ativo secundário de glicose e galactose ocorre através de cotransporte de sódio, direcionado por um gradiente de sódio dependente de Na^+ , K^+ -ATPase na superfície basolateral da célula. A absorção de frutose não é ativa, mas ocorre por meio da difusão (facilitada) mediada pelo carregador.

Tanto a digestão como a absorção de carboidratos são altamente eficientes, mas o processo é incompleto, especialmente para o amido, com uma deficiência de um quinto de absorção de amido nutricional. A eficiência de absorção de amido varia conforme o gênero alimentício do qual é derivado. Por exemplo, o amido do arroz é altamente absorvido, mas entre 10 e 20% de amido do trigo e de certos feijões penetram o cólon, onde as bactérias produzem ácido graxos de cadeia curta (que podem ser uma importante fonte de energia para os colonócitos), metano e hidrogênio.

Aspectos clínicos de absorção de carboidratos

Embora os distúrbios hereditários de sacarase-isomaltase e de proteínas transportadoras causando má absorção de glicose--galactose e má absorção de frutose sejam reconhecidos, eles são muito raros. A deficiência de lactase em adultos, no entanto, é comum em humanos e pode ser observada como um achado normal em muitos grupos étnicos. A má absorção de carboidratos predispõe à diarreia osmótica com excesso de flatos (gases), distensão abdominal e desconforto (dores de “cólicas”).

Deficiência de lactase. A atividade da lactase é mais elevada nos primeiros meses de vida, mas os níveis da enzima geralmente diminuem em todos os seres humanos após o desmame. A prevalência da deficiência de lactase nos adultos é muito variável entre os seres humanos; assim, por exemplo, 5% a 15% dos europeus do norte têm demonstrado hipolactasia ou alactasia, mas > 70% de africanos, asiáticos e especialmente os inuítes apresentam deficiência da enzima. No entanto, a maioria de indivíduos afetados é assintomática, pois a integridade global da hidrólise de dissacarídeos depende da quantidade ingerida, período de trânsito intestinal e diluição, bem como do estado da enzima (atividade enzimática reduzida ou ausente).

Na prática, o diagnóstico é realizado muitas vezes por um ensaio terapêutico de uma dieta de baixo teor de lactose, mas os testes metabólicos estão disponíveis (a seguir), e o diagnóstico pode ser confirmado pela avaliação da atividade de lactase em amostras de biópsia do intestino delgado (embora esse procedimento raramente seja necessário). A deficiência congênita de lactase (ou seja, a deficiência de lactase que está presente no nascimento) tem sido descrita, mas é extremamente rara. A forma de deficiência enzimática discutida neste capítulo geralmente é conhecida como deficiência de lactase primária ou “genética”. No entanto, a deficiência de lactase também pode complicar doenças da mucosa do intestino delgado e, dessa forma, é referenciada como “secundária”. Essa deficiência secundária de lactase é uma característica regular de doença celíaca, e é observada também no espru tropical, SII, enterite por radiação, alcoolismo crônico com desnutrição e a enteropatia associada à síndrome da deficiência imunológica adquirida (AIDS). A deficiência secundária de lactase também pode acompanhar infecções, tais como gastroenterite aguda e giardíase, mas geralmente se normaliza após a resolução ou o tratamento bem-sucedido da doença.

Investigação da absorção de carboidratos

O teste de tolerância à glicose é ausente de valor na detecção da má absorção. A capacidade de reserva do intestino delgado é tão grande, que a absorção geralmente é bem mantida, mesmo quando a doença da mucosa é severa. Além disso, o aumento da concentração de glicose sanguínea após a administração oral é influenciada por fatores adicionais, tais como esvaziamento gástrico e estado do sistema endócrino, que complicam a interpretação.

Teste de absorção de xilose. A D-xilose, um açúcar (pentose) de origem vegetal, tem sido a base de um teste de absorção em uso clínico de rotina desde os anos 1930. Nos humanos, a D-xilose é absorvida principalmente a partir do jejuno, por um sistema mediado por um transportador passivo diferente daquele utilizado pela D-glicose. Ao contrário da D-glicose, não existe capacidade de reserva para a captação intestinal de D-xilose, que torna esse açúcar um indicador potencialmente bom, responsável pelas alterações menores na absorção jejunal. No entanto, a concentração de xilose medida após uma dose oral é afetada por outros fatores – incluindo doença renal, hepática e cardíaca – e o teste não está mais amplamente disponível.

Teste de tolerância à lactose. Este teste pode ser usado quando houver suspeita de deficiência de lactase. Essencialmente, amostras seriadas de sangue para a estimativa de glicose são retiradas após a ingestão de 50 g de lactose. Um aumento na glicose plasmática venosa de $< 1,1\text{mmol/L}$ é uma indicação de hidrólise de lactose prejudicada. A ocorrência de sintomas típicos após a ingestão de lactose oferece uma evidência adicional para o diagnóstico.

Testes diferenciais de hidrólise de dissacarídeos intestinais. Pequenas quantidades de dissacarídeos não hidrolisáveis são absorvidas por difusão passiva e aparecem na urina: quando os dissacarídeos hidrolisáveis não são hidrolisados por alguma razão, ocorre o mesmo processo. A captação intestinal e a excreção urinária de dissacarídeos intactos na urina são, dessa forma, influenciadas pela atividade das dissacaridases na extensão do intestino delgado: maior índice de hidrólise, menor excreção de dissacarídeos intactos na urina. Razões de excreção de hidrolisáveis: dissacarídeos não hidrolisáveis após a ingestão de uma mistura são, dessa forma, inversamente proporcionais à eficiência da hidrólise intestinal. Uma avaliação não invasiva, rigorosa da lactase intestinal, sacarase ou isomaltase pode ser realizada usando medições das razões de excreção de lactose/lactulose, sacarose/lactulose ou palatinose/lactulose, respectivamente, de forma separada ou em combinação. As razões de lactose, sacarose ou palatinose divididas pela lactulose (percentual de dose molar excretada) podem indicar deficiência isolada de lactase (primária ou determinada geneticamente), sacarase (rara, uma causa para diarreia severa em crianças) ou palatinase (para isomaltase, não relevante clinicamente). No entanto, se a absorção de dois ou mais dissacarídeos estiver deficiente, trata-se de um indício de deficiência secundária; por exemplo, doenças da mucosa, tais como doença celíaca, infecção ou deficiência imunológica. Os resultados representativos usando esse teste em pacientes com infecção pelo vírus do HIV são apresentados na [Figura 12.2](#).

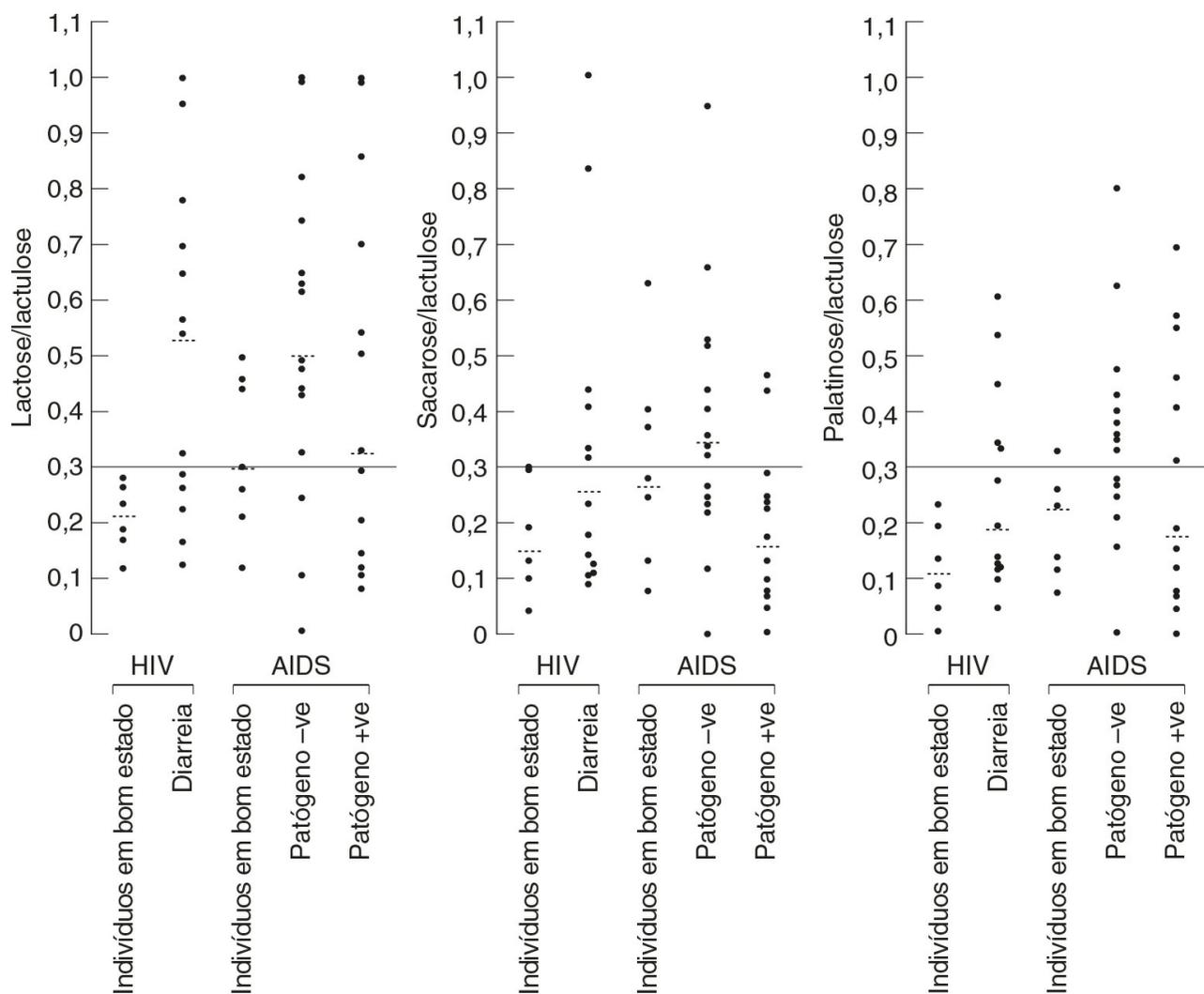


FIGURA 12.2 ■ Previsão quantitativa da taxa de hidrólise intestinal de dissacarídeos ingeridos em pacientes com HIV e AIDS. O teste é realizado após jejum de 8 horas e exclusão nutricional precedente de 12 a 18 horas de alimentos contendo lactose e sacarose. Os indivíduos ingerem uma solução contendo 5 g de lactulose, 10 g de lactose, 10 g de sacarose e 10 g de palatinose (com ou sem L-ramnose, que possibilita a integridade da permeabilidade intestinal para ser avaliada simultaneamente), seguida por uma coleta urinária de 10 horas com a medição dos dissacarídeos (% da dose excretada) e cálculo das razões. Os indivíduos em bom estado apresentam razões de excreção urinária de lactose/lactulose, sacarose/lactulose e palatinose/lactulose $< 0,3$ representando uma indicação de atividades intestinais normais de lactase, sacarase e palatinase. Os aumentos das razões em pacientes com os diversos estágios de HIV indicam a hidrólise prejudicada de cada um desses açúcares. O fato de que a hidrólise de todos esses açúcares esteja prejudicada demonstra que esse processo é secundário à deficiência de dissacaridases.

Esse é, sem dúvida, o teste de escolha para a avaliação rigorosa e confiável da atividade completa da dissacaridase intestinal. No entanto, esse teste requer também um trabalho mais intensivo, e exige mais do paciente que os outros procedimentos já mencionados.

Absorção de proteínas

A média da dieta ocidental contém cerca de 80 a 100 g de proteína por dia, que fornece não apenas os aminoácidos necessários para a síntese de proteínas, mas também cerca de (10 a 15%) do teor de energia da dieta. Além disso, o intestino digere e absorve quantidades substanciais (talvez 60 g) de proteína endógena derivada das secreções intestinais, muco e perdas de células das mucosas.

Digestão de proteínas

A digestão de proteínas é realizada através de toda a extensão do intestino delgado e é eficiente, com apenas 5% da proteína que entra no lúmen intestinal perdendo-se nas fezes de cada dia.

A digestão das proteínas é iniciada no estômago com a ação de moagem e mistura da peristalse gástrica, expondo o alimento ao ácido gástrico e à pepsina. A pepsina é uma protease que rompe as ligações peptídicas internas adjacentes aos aminoácidos hidrofóbicos. A pepsina é inativada em um pH > 4,0 e sua ação, desse modo, é limitada ao estômago. A digestão das proteínas prossegue através da ação das proteases pancreáticas – dentre elas, a tripsina, a quimotripsina, a elastase e as carboxipeptidases A e B no jejuno proximal. Essas enzimas são secretadas como pró-enzimas inativas. A tripsina é liberada a partir do tripsinogênio pela enteroquinase derivada da borda em escova e ativa as outras pró-enzimas. A tripsina, a quimotripsina e a elastase são endopeptidases que hidrolisam ligações peptídicas adjacentes a certos aminoácidos específicos, enquanto as carboxipeptidases A e B são exopeptidases, que removem aminoácidos, um de cada vez a partir das extremidades C-terminais dos peptídeos. As proteases reduzem o quimo a uma mistura de aminoácidos livres e oligopeptídeos (entre dois e seis resíduos de aminoácidos). Esses componentes são então digeridos pelas peptidases da borda em escova. Existem ao menos oito peptidases da mucosa intestinal que são sintetizadas e transportadas de forma semelhante às dissacaridases. No entanto, ao contrário dos carboidratos, os peptídeos não são digeridos totalmente a suas unidades integrantes, e a ação das enzimas na borda em escova deixa uma mistura de aminoácidos, di e tripeptídeos. Existem sistemas específicos de transporte que absorvem efetivamente os di e tripeptídeos e, realmente, realizam esse processo em um ritmo mais rápido do que para os aminoácidos livres; essa descoberta teve implicações no desenvolvimento dos regimes de alimentação enteral. A captação de peptídeos é realizada pelo transporte ativo ligado ao sódio. Uma vez dentro da mucosa, as peptidases nos enterócitos clivam pequenos peptídeos aos seus aminoácidos integrantes. Existem diversos sistemas de transporte para a captação de aminoácidos luminiais, e existem alguns defeitos hereditários raros de absorção de aminoácidos, incluindo o distúrbio de Harnup (p. 173) e cistinúria (p. 172).

Aspectos clínicos de absorção de proteínas

A causa mais comum de desnutrição proteica em nível mundial é a ingestão inadequada, muitas vezes combinada com absorção deficiente devido à enteropatia tropical e episódios frequentes de enterites infecciosas. A síndrome clínica é ilustrada mais claramente por crianças das áreas de fome do terceiro mundo com suas barrigas estufadas (ascites [acúmulo de líquido] devido à hipoalbuminemia). Não existem síndromes específicas de má absorção proteica, embora a deficiência de proteínas possa contribuir para os distúrbios e perdas nutricionais da síndrome severa de má absorção. Em diversas doenças (p. ex., doença de Crohn, colite ulcerativa e doença de Whipple), a perda excessiva de proteínas no intestino produz a síndrome de enteropatia de perda proteica. Esse processo não é de má absorção, embora possa estar associado à má absorção.

Investigação de absorção de proteínas

Não existe um método não invasivo útil clinicamente para avaliar a digestão e absorção proteica. Além disso, esses testes não são muito solicitados, considerando que são raras as doenças da mucosa intestinal que causam má absorção de aminoácidos. A enteropatia com perdas proteicas, no entanto, pode ser detectada facilmente, com maior exatidão medindo-se a excreção fecal de albumina administrada por via intravenosa marcada com ⁵¹Cr, e um pouco menos confiável pela medição da α -1 antitripsina e α -1 antiqumotripsina fecais.

Absorção de gorduras

Embora tenha ocorrido uma redução na média do teor de gorduras nas dietas do mundo ocidental durante os últimos 20 anos, em resposta às recomendações médicas, a média da ingestão de gorduras continua ainda na ordem de 90 a 100 g/dia. Tem

ocorrido também uma redução relativa na proporção de gordura saturada na dieta com aumento simultâneo dos ácidos graxos poli-insaturados. Os principais ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa são os ácidos linoleico (C18:2) e linolênico (C18:3). Os outros ácidos graxos dominantes são os ácidos oleico (C18:1) e palmítico (C16:0). Nos alimentos, esses ácidos estão presentes principalmente como ésteres de glicerol (triacilgliceróis ou triglicerídeos). A gordura alimentar adicional consiste em fosfolipídios, colesterol e vitaminas lipossolúveis. Considerando que as gorduras são insolúveis em água, os mecanismos para sua digestão e absorção são complexos, mas um entendimento do mecanismo da digestão e absorção de gorduras é fundamental para o esclarecimento da ampla variedade de doenças que causam má absorção de gorduras e estão consequentemente associadas à esteatorreia.

Digestão de triacilgliceróis

Digestão luminal. O primeiro processo na digestão de triacilgliceróis é o processo de emulsificação peristáltica. A moagem física de alimentos – primeiro pela mastigação e, depois, no estômago – produz uma emulsão inicial relativamente instável que penetra no duodeno. A emulsão é estabilizada, considerando que as gotículas de gordura são revestidas com fosfolipídios, fornecidos de forma exógena na dieta e endogenamente a partir da bile. A estabilização adicional é obtida por um revestimento de sais biliares e com pequenas quantidades de monoacilgliceróis e íons de ácidos graxos.

A principal digestão da emulsão ocorre por meio da ação da lipase pancreática, mas um componente inicial menor da digestão pode ser fornecido pelas ações das lipases lingual e gástrica, que apresentam um pH ideal na faixa de acidez. Esse componente, no entanto, é importante no fornecimento da digestão parcial de triglicerídeos para melhorar e contribuir com a estabilidade da emulsão. A lipase pancreática atua em conjunto com um cofator, a colipase pancreática, que é secretada em uma forma inativa (procoplipase) e, posteriormente, é ativada pela digestão trípica. A atividade da lipase pancreática é maior na proximidade do pH neutro e, dessa forma, depende da secreção adequada de bicarbonato produzida pelo pâncreas, sob a influência da secretina. A ação combinada de lipase e copolipase hidrolisa os triacilgliceróis para liberar ácidos graxos das posições 1 e 3, de modo que cada molécula de triacilglicerol é hidrolisada para um monoacilglicerol (com um ácido graxo fixado na posição 2) e dois ácidos graxos livres. Os sais biliares são moléculas anfipáticas; ou seja, apresentam componentes lipossolúveis e hidrossolúveis. Essa propriedade permite então agregar em micelas, de tal forma que os componentes hidrofóbicos se alinhem de modo adjacente um ao outro no interior da micela; enquanto os componentes hidrofílicos ficam voltados para a parte externa na fase aquosa. Os ácidos graxos não hidrossolúveis, monoglicerídeos e colesterol são, desse modo, mantidos “dentro” da micela para formar uma emulsão com partículas altamente estáveis. Enquanto a absorção de triacilglicerol apresenta eficiência razoável na ausência dos sais biliares, a absorção de colesterol e vitaminas lipossolúveis, em contrapartida, estará severamente comprometida, a menos que a concentração de sais biliares no duodeno esteja acima de uma concentração micelar crítica.

Absorção de triacilgliceróis. O transporte de lipídeos através da superfície de enterócitos é realizado por difusão passiva; ou seja, a partição de lipídeos por meio de componentes desses elementos na membrana de borda em escova. O microclima na superfície dos enterócitos é ligeiramente mais ácido que no lúmen do jejuno, o que estimula a liberação de ácidos graxos das micelas. Existe alguma indicação, no entanto, de que um componente de absorção de gorduras para certos ácidos graxos, especialmente os ácidos oleico e linoleico, pode ocorrer pela difusão facilitada. Os triacilgliceróis são resintetizados a partir dos monoacilgliceróis e ácidos graxos nos enterócitos e incorporados nos quilomícrons. A proteína transportadora apolipoproteína B48 é essencial para a síntese de quilomícrons e, na ausência de tal proteína (como na abetalipoproteinemia congênita), ocorre a incidência de má absorção severa de gorduras. Enquanto os triacilgliceróis de cadeia mais longa (acima de C10) passam no sistema linfático, os triacilgliceróis de cadeia média (C6 a 10) são ao menos absorvidos parcialmente intactos, provavelmente pela difusão passiva, para alcançar o fígado pela circulação portal.

Digestão e absorção de outras gorduras

Os fosfolipídios são hidrolisados em ácidos graxos e lisofosfatidilcolina pela fosfolipase pancreática A2, enquanto os ésteres de colesterol são hidrolisados por uma esterase pancreática. Os ácidos graxos formam micelas com ácidos biliares e, assim, os lipídeos são transportados finalmente para os enterócitos de modo semelhante aos produtos da digestão de triacilgliceróis. Os fosfolipídios são resintetizados nos retículos endoplasmáticos das células da mucosa, e o colesterol é esterificado pela acil-CoA:colesterol aciltransferase (ACAT) antes de ser incorporado nos quilomícrons. A eficiência da absorção de gorduras é considerável, de modo que, em saúde, o processo é praticamente completo. A maior parte da absorção de gorduras ocorre no jejuno proximal.

Aspectos clínicos de má absorção de gorduras

A absorção de gorduras é um processo complexo com múltiplas etapas. Assim, a doença em diversos níveis no sistema digestivo pode resultar em má absorção de gorduras, e esse processo, quando severo, é caracterizado pela presença de esteatorreia. A interferência na liberação de sais biliares no duodeno, deficiência pancreática exócrina, falha no alcance do pH duodenal próximo da neutralidade devido à hipersecreção de ácido gástrico ou da hipossecreção de bicarbonato pancreático, e doença da mucosa devido à atrofia das vilosidades, linfagiectasia, abetalipoproteinemia etc. podem, na totalidade, resultar em esteatorreia. Os testes de absorção de gorduras foram usados no passado como métodos de triagem para detectar má absorção. Na prática clínica moderna, torna-se cada vez mais evidente que a confirmação de esteatorreia (em vez da quantificação) pelo microscópio para detectar gordura, após a coloração adequada, é suficiente para iniciar a investigação apropriada dos órgãos relevantes que podem desempenhar um papel na digestão e absorção de gorduras.

Investigação de absorção de gorduras

Excreção de gordura fecal. A medição quantitativa da excreção de gordura fecal é o método mais sensível para detectar a má absorção de gorduras. No entanto, essa investigação é desagradável tanto para os pacientes como para os técnicos de laboratório, e poucos laboratórios incluem atualmente esse exame em seus catálogos. Inúmeros esforços têm sido realizados no sentido de encontrar formas alternativas para medir a absorção de gorduras. O teste respiratório com a trioleína ¹⁴C (ou ¹³C) é provavelmente o melhor dos testes selecionados, mas não é amplamente usado.

Teste respiratório com trioleína ^{13/14}C. Após jejum de 8 horas e coleta de uma amostra basal de ar expirado, o paciente recebe a administração de trioleína ¹³C ou ¹⁴C em uma refeição contendo 60 g de gordura. De hora em hora, são coletadas amostras de ar expirado durante 7 horas para medir a expiração de carbono marcado. Se a trioleína for absorvida efetivamente, grandes quantidades de CO₂ marcado aparecerão no ar expirado, e a má absorção de gorduras será indicada pelas quantidades menores exaladas. No entanto, quando a esteatorreia for macroscopicamente óbvia, a confirmação pela medição não é necessária, e a investigação deve ser direcionada para diagnosticar a causa.

PERMEABILIDADE INTESTINAL

Uma abordagem alternativa para medir a capacidade de absorção na avaliação de doença do intestino delgado é analisar a função de barreira – que é a capacidade do intestino para excluir compostos de serem absorvidos. O aumento da permeabilidade intestinal não é uma característica de qualquer doença isolada, mas é observado em diversas patologias gastrintestinais.

Anteriormente, testes usando a permeabilidade diferencial de combinações de açúcares foram usados para avaliar a permeabilidade intestinal, mas eles são considerados atualmente muito obsoletos, devido à introdução da enteroscopia por cápsula. Para aqueles interessados nesses testes, os detalhes são fornecidos nas Leituras Adicionais.

TESTES FECAIS DE INFLAMAÇÃO INTESTINAL

O trato intestinal é um ambiente muito hospitaleiro para bactérias. O intestino desenvolveu uma forma muito eficaz e complicada de acomodá-las e de proteger o hospedeiro, mas está totalmente definido que o sistema de defesa apresenta menos de 100% de eficiência. Se houver ruptura de qualquer espécie na integridade da mucosa, os micróbios obtêm vantagem e desencadeiam uma reação inflamatória significativa. Assim, quase todos os distúrbios colônicos e a maioria dos distúrbios do intestino delgado estão associados à inflamação.

O primeiro teste não invasivo quantitativo confiável para avaliar a inflamação intestinal foi a técnica de leucócitos marcados com índio-111, que envolveu a cintilografia abdominal (para a localização da doença) e uma coleta de fezes durante 4 dias (para uma previsão quantitativa da atividade inflamatória). O teste é sensível exclusivamente para detectar inflamação, mas não é doença-específico. As desvantagens são seus custos, a necessidade de instalações especiais para a marcação de substâncias com elementos radioativos, uma dose elevada de radiação e a inconveniência de uma coleta de fezes completa durante 4 dias. Métodos mais simples foram necessários e desenvolvidos posteriormente. As qualidades de um marcador para avaliar a inflamação intestinal são aquelas que devem apresentar estabilidade, resistência à degradação pelas bactérias intestinais, facilidade para extração das fezes, facilidade para análise e, preferivelmente, devem ser específicas para um determinado tipo de célula inflamatória. Dois desses marcadores foram submetidos a testes rigorosos, a calprotectina e lactoferrina com outras proteínas, incluindo M2PK e S100A12, que entraram nessa área mais recentemente. A calprotectina atua como um representante para esse grupo de proteínas e seu uso, dessa forma, será descrito em detalhes.

Calprotectina

A calprotectina representa cerca de 60% do total de proteínas solúveis na fração citosólica de neutrófilos. É um membro da família S100 de proteínas de ligação de cálcio e zinco (um heterodímero de S100A8/A9) e é encontrada em neutrófilos, monócitos e em algumas células epiteliais escamosas. A calprotectina é liberada pela ativação de leucócitos como consequência de uma doença inflamatória. A calprotectina apresenta propriedades antimicrobianas e, além disso, pode inibir a proliferação de células normais e malignas, provavelmente pelo sequestro de zinco, que é um elemento crítico para muitas enzimas. Especificamente, as metaloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9 e MMP-13 são inibidas *in vitro* pela calprotectina em concentrações biologicamente relevantes, indicando que a calprotectina pode apresentar funções reguladoras importantes.

Na presença de cálcio, a calprotectina é acentuadamente resistente à degradação proteolítica, sendo este o fato que fundamenta sua estabilidade nas fezes. *Kits* disponíveis comercialmente podem ser obtidos para extração de calprotectina das fezes e quantificação por ELISA, e necessitam de não mais que 200 mg de amostra. As variações de referência devem ser estabelecidas por laboratórios específicos, considerando que existem muitas variações geográficas e raciais. No Reino Unido, o limite superior da variação de referência para a calprotectina fecal é de 50 a 60 µg/g. Os afro-caribenhos residentes no Reino Unido podem apresentar valores de cerca de 200 µg/g sem apresentar doenças. Em geral, quando a calprotectina é usada como um procedimento de triagem para doenças intestinais, o aumento de valores entre 50 e 200 µg/g raramente revela uma doença significativa. Nesses casos, recomendamos repetir o teste antes de uma investigação adicional. As concentrações de calprotectina entre 200 e 500 µg/g são observadas geralmente em pacientes com diverticulite, malignidades e pólipos do cólon, e nos pacientes em tratamento com DAINes (drogas anti-inflamatórias não esteroideais), enquanto aqueles pacientes com valores > 500 µg/g apresentam invariavelmente SII ou infecções intestinais.

Calprotectina na doença

Doença inflamatória do intestino

Estudos de diferentes grupos demonstraram que as concentrações de calprotectina fecal estão invariavelmente aumentadas acima dos controles saudáveis em pacientes com colite ulcerativa ativa e doença de Crohn. A implicação clínica é que a calprotectina fecal apresenta de forma evidente o potencial para um teste de triagem com o objetivo de distinguir pacientes com a SII, os quais apresentarão concentrações normais, daqueles com SII, cujas concentrações se apresentam especificamente aumentadas pelo menos 10 vezes na doença ativa.

Pacientes com SII clinicamente ativa podem apresentar calprotectina fecal normal (dependendo do tratamento), mas, às vezes, apresentam aumento na concentração. A sobreposição considerável entre os valores na doença clinicamente ativa e inativa é de tal ordem, que não é recomendável fazer previsões do estado clínico do paciente com base apenas nas concentrações de calprotectina fecal.

A calprotectina fecal é útil especialmente nos pacientes com colite ulcerativa inativa e doença de Crohn, considerando que os valores estão cinco vezes acima do limite superior normal e apresentam sensibilidade de 90% e especificidade de 83% na previsão de recidiva clínica dentro de 6 meses, possibilitando a oportunidade de tratamento antecipado.

Câncer colorretal

O câncer colorretal (adenocarcinoma) é a segunda causa mais comum de morte por neoplasia no mundo ocidental. As taxas de sobrevivência estão intimamente relacionadas com o estágio do câncer no momento do diagnóstico, e a abordagem mais promissora para reduzir as taxas de mortalidade é a detecção precoce de lesões pré-cancerosas ou cancerosas. O método não invasivo mais amplamente aceito para detectar o câncer colorretal é o teste de sangue oculto nas fezes (SOF). A triagem nas populações assintomáticas apresenta, na melhor das hipóteses, taxas reduzidas de mortalidade em 15 a 33%; um programa nacional de triagem de câncer intestinal usando o teste de sangue oculto nas fezes foi iniciado no Reino Unido em 2006.

Vários estudos demonstraram de forma coerente que as concentrações de calprotectina fecal apresentam aumento nos pacientes com câncer colorretal. A sensibilidade é da ordem de 80 a 90%, enquanto, no teste SOF, é de apenas 40 a 58%. Além disso, a calprotectina fecal se apresenta com um aumento de 50% nos pacientes com pólipos colorretais (alguns dos quais podem ser pré-cancerosos). No entanto, o teste não é recomendado para os objetivos de triagem de câncer, devido à ausência de especificidade. Numerosas sondas com marcadores moleculares fecais, geralmente com base na reação em cadeia da polimerase (PCR), atualmente estão sendo testadas para a detecção de câncer colorretal. Até o momento, esse procedimento apresenta ausência de sensibilidade, mas demonstra muita especificidade.

Síndrome do intestino irritável

Considerando que a calprotectina fecal apresenta sensibilidade de quase 100% na detecção de pacientes com SII, esse fato aumenta a possibilidade de usar esse procedimento como um teste de triagem para definir entre esses pacientes atendidos em ambulatorios e os pacientes mais comuns com SII para os quais não se justifica uma investigação invasiva. O principal valor do teste em pacientes com SII é que um teste normal resulta praticamente na exclusão de doença inflamatória crônica do intestino e, desse modo, reduz a necessidade para uma investigação invasiva. Nos pacientes com SII, 15 a 20% apresentaram aumento de calprotectina fecal, especificamente duas a três vezes o limite normal.

Tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal e pâncreas (NET)

Os tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal são relativamente raros, mas facilmente diagnosticados quando produzem clinicamente síndromes distintas e específicas. No entanto, muitos tumores não secretam substâncias que levam a síndromes específicas, e são detectados somente devido aos efeitos físicos de lesões locais ou metastáticas. Uma parcela desses tumores apresenta predisposição genética devido à perda de genes supressores de tumores, denominados neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipos 1 e 2 (Cap. 41).

Como um grupo, os tumores neuroendócrinos são caracterizados histologicamente por aglomerados de pequenas células redondas que são derivadas de células neuroendócrinas intestinais da submucosa, com rara ocorrência de mitoses. Assim, geralmente não é possível distinguir histologicamente entre um tumor benigno e maligno, a menos que haja evidência de metástase. Esse cenário contrasta de forma acentuada com os cânceres comuns do trato gastrointestinal (esôfago, gástrico e colônico) que se originam das células epiteliais (câncer de células escamosas e adenocarcinomas), em que o diagnóstico histopatológico geralmente é direto. Do ponto de vista da bioquímica clínica, é mais coerente discutir os diferentes tumores de acordo com as síndromes clínicas que eles causam.

Tumores carcinoides intestinais e a síndrome carcinoide

A síndrome carcinoide. Os principais sintomas da síndrome carcinoide são diarreia persistente (40 a 80%), ruborização (30 a 70%) e dor abdominal indefinida (10%). A diarreia é aquosa, e a necessidade de defecar coincide muitas vezes com os períodos de ruborização. A ruborização é intermitente, de início repentino, breve (duração durante < 15 minutos), associada a uma sensação de calor que pode ser precipitada pela ingestão de álcool, exercícios ou por certos alimentos, especialmente queijo. A ruborização ocorre principalmente no pescoço e no rosto, e não apresenta uma distinção diferente da ruborização da menopausa ou da ruborização induzida por medicamentos (clorpropamida e de bloqueadores dos canais de cálcio). Além disso, existem outras manifestações bem reconhecidas, embora menos comuns, da síndrome carcinoide. O envolvimento valvular cardíaco (10% de pacientes) se apresenta como insuficiência cardíaca do lado direito. Uma parcela adicional de 10% de pacientes desenvolve sintomas semelhantes à asma, e aqueles com tumores metabolicamente ativos que utilizam uma grande quantidade do triptofano ingerido podem apresentar lesões da pele como a pelagra devido à deficiência de ácido nicotínico (niacina).

A síndrome carcinoide é uma manifestação de um tumor carcinoide, um tumor de células argentafins que pode ocorrer em qualquer lugar do tecido derivado do tubo digestivo embrionário, mas é detectado com maior frequência no íleo. Sua fisiopatologia, diagnóstico e gestão são discutidos em detalhes no [Capítulo 41](#). A medição do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) na urina e/ou da cromogranina A sérica é um procedimento usado no diagnóstico e monitoramento de pacientes com a síndrome carcinoide.

Tumores endócrinos pancreáticos

Os tumores endócrinos pancreáticos têm sido denominados variadamente de “tumores das células de ilhotas” ou apudomas (captação de precursores de amina e descarboxilação) e apresentam origem semelhante aos carcinoides. Esses tumores compartilham certas características, consistindo em aglomerados homogêneos de pequenas células com poucas mitoses. O potencial maligno pode ser indicado pela invasão do local ou metástase, e cada tumor geralmente está associado a sintomas atribuíveis a um hormônio isolado/peptídeo, embora o tumor possa liberar diversos hormônios. Ao contrário dos carcinoides, os tumores endócrinos pancreáticos são principalmente funcionais; ou seja, estão associados a sintomas que são atribuíveis ao hormônio que liberam. A notoriedade desses tumores em livros didáticos são desproporcionais à importância clínica que representam, e a maioria de pacientes é gerida e tratada em unidades especializadas. Como um grupo de tumores, são excepcionalmente raros com incidência anual de um a dois casos por milhão de população. Os insulinomas e os gastrinomas são os mais comuns, com peptídeo intestinal vasoativo (VIPomas), os glucagonomas e somatostatatomas sendo 10 vezes mais raros, enquanto outros estão reduzidos a relatos de casos isolados. Os tumores endócrinos pancreáticos não são detectados com pouca frequência devido à associação a MEN-1 (Cap. 41) ou às facomatoses (esclerose tuberosa, doença de von Hippel-Lindau e von Recklinghausen).

Insulinomas. Os tumores das células beta do pâncreas secretam insulina sem a ação da resposta fisiológica normal da glicose circulante no sangue. Cinquenta por cento dos insulinomas apresentam < 1 cm de diâmetro no diagnóstico, a maioria desses tumores se apresenta de forma isolada (exceto quando associados a MEN) e 90% são benignos. Os insulinomas se apresentam especificamente com sintomas de hipoglicemia, especialmente após jejum ou exercícios. Os sintomas mais comuns são perda de consciência (algumas vezes se apresentando como coma), tontura, visão dupla, visão turva, confusão, comportamento anormal, sudorese excessiva, palpitações e ganho de peso (devido ao aumento na ingestão de alimentos que aliviam alguns dos sintomas). O diagnóstico tem como base a presença da “doença de Whipple”, especificamente sintomas de hipoglicemia, hipoglicemia documentada e alívio dos sintomas quando a glicose é administrada para restabelecer as concentrações normais de glicose no sangue.

A primeira etapa no diagnóstico de insulinoma é a documentação da hipoglicemia de jejum, que pode ser diferenciada da hipoglicemia pós-prandial a partir do histórico clínico. Baixa concentração de glicose plasmática na presença de concentrações de peptídeo-C e insulina inadequadamente elevadas é um forte indicio de um insulinoma. A insulina e o peptídeo-C são formados em quantidades equimolares a partir da clivagem enzimática da pró-insulina. Uma concentração elevada de insulina na presença de baixa concentração de peptídeo-C é um indicio sintomático da administração de insulina exógena. A hipoglicemia associada a uso indevido de sulfonilureias deverá ser excluída do diagnóstico diferencial, medindo-se suas concentrações séricas. Outras causas de hipoglicemia, incluindo o uso indevido de álcool, doença de Addison e insuficiência hepática, também devem ser excluídas. A hipoglicemia pode ser fatal, e somente a cirurgia pode oferecer um tratamento curativo. Técnicas como a TC e RNM podem localizar tumores maiores que 1 cm, mas ao menos 50% dos tumores são menores que isso. A angiografia apresenta uma taxa elevada de detecção de insulinomas menores, considerando que esses tumores são altamente vascularizados, e a ultrassonografia endoscópica é cada vez mais usada na detecção dos mesmos. Nos casos mais difíceis, pode ser necessário coletar amostra de sangue venoso, seletivamente do pâncreas, a fim de detectar aumento diferencial nas concentrações de peptídeo-C após a injeção intra-arterial de cálcio.

Glucagonoma. A indicação clínica de um glucagonoma é o conjunto de sintomas de eritema necrolítico migratório, perda de peso e anemia. As concentrações de glicose podem ser elevadas devido à ação antagonista do glucagon à insulina. As lesões cutâneas representam o componente mais distinto de glucagonoma, e a dificuldade de reconhecer essas lesões pode resultar do fato de que elas são uma característica da doença durante um período médio de 6 anos antes do diagnóstico.

Ao contrário dos insulinomas, os glucagonomas geralmente se apresentam de forma ampla (> 5 cm) no momento do diagnóstico e > 50% são malignos. A localização pelas técnicas de imagem convencionais, dessa forma, não é um problema. O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção do aumento das concentrações plasmáticas de glucagon: essas concentrações geralmente apresentam elevação de cinco vezes ou mais. Elevações menores de glucagon podem ser detectadas na insuficiência renal crônica, na pancreatite aguda e em um trauma severo, especialmente com queimaduras e sepse; no entanto, essas condições são facilmente identificadas clinicamente. A cirurgia sempre deve ser considerada apesar da natureza maligna da maioria dos tumores. O tratamento médico é amplamente direcionado para o controle do diabetes; a octreotida, às vezes, é útil.

VIPoma. VIPomas são tumores raros, caracterizados pela diarreia aquosa abundante com desidratação e hipocalcemia. A severidade da diarreia é comparável com aquela observada na cólera com excreções excessivas de 2L/24 horas. A característica de diagnóstico da diarreia é que ela continua a se manifestar apesar do jejum prolongado. As concentrações plasmáticas do VIP se apresentam quatro a cinco vezes mais elevadas; as mesmas técnicas de imagens são usadas para localizar o tumor como nos glucagonomas. Os VIPomas apresentam a mesma propensão para a malignidade como os glucagonomas. Enquanto a cirurgia geralmente é considerada, o gerenciamento médico desses tumores permanece importante com a reidratação e correção dos distúrbios de eletrólitos nos casos severos, e o uso de antidiarreicos (p. ex., loperamida, fosfato de codeína e análogos de somatostatina).

Somatostatinoma. A secreção excessiva de somatostatina (a síndrome de somatostatina) é caracterizada pelo diabetes (a somatostatina inibe a liberação de insulina); diarreia (devido à inibição da função pancreática exócrina); perda de peso e cálculos biliares (um resultado da contração da vesícula biliar prejudicada). No entanto, como a cirurgia pancreática para tumores tornou-se mais comum, é evidente que apenas 10% dos somatostatinomas são funcionais; ou seja, associados à síndrome da somatostatina. Os somatostatinomas tendem a ser amplos (2 a 10 cm no diagnóstico), e a maioria desses tumores é maligna com evidências de metástases presentes no momento do diagnóstico. Um número significativo de tumores é detectado durante a colecistectomia ou após a abordagem do tumor pancreático. Ocasionalmente, os pacientes sintomáticos com a síndrome da somatostatina são diagnosticados com base no aumento das concentrações plasmáticas de somatostatina. As opções de tratamento incluem cirurgia e quimioterapia.

O ABDOME AGUDO

Introdução

O termo abdome agudo é usado para indicar o surgimento rápido de sintomas severos que podem indicar patologia intra-abdominal potencialmente fatal, necessitando de intervenção cirúrgica urgente. Não existem dúvidas sobre a importância clínica dessa patologia. Muitas outras doenças que se manifestam dessa forma apresentam mortalidade elevada se não forem tratadas cirurgicamente; por outro lado, outras doenças estão associadas à mortalidade elevada e morbidade se a cirurgia for realizada. A maioria de pacientes com um abdome agudo se apresenta inicialmente a um departamento de emergências e acidentes (ao menos no Reino Unido), sendo estes posteriormente transferidos para os cuidados de cirurgiões.

O diagnóstico clínico baseia-se principalmente na natureza da dor. As causas comuns do abdome agudo são apresentadas no **Quadro 12.1**. Além disso, existem doenças como o sarampo causando ileíte e perfuração, que apresentam uma incidência mais elevada especialmente nos países em desenvolvimento. As patologias não abdominais podem estimular um abdome agudo.

QUADRO 12.1

Causas de um abdome agudo

Causas comuns

- Dor abdominal não específica
- Apendicite aguda
- Colecistite aguda, colangite aguda
- Obstrução do intestino grosso e delgado
- Intussuscepção, vólvulo e hérnias estranguladas
- Cólica renal/uretérica
- Úlcera péptica perfurada
- Pancreatite aguda
- Diverticulite aguda
- Condições ginecológicas (salpingite, gravidez ectópica)
- Ruptura de aneurisma aórtico
- Sangramento (hematoma) associado à anticoagulação

Causas menos comuns

- Gastroenterite, incluindo infecção com *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, vírus do sarampo etc.
- Doença de Crohn
- Linfadenite mesentérica
- Pielonefrite
- Divertículo de Meckel

Condições que podem simular um abdome agudo

- Porfíria aguda intermitente
- Infarto agudo do miocárdio
- Miocardite
- Embolia pulmonar
- Pneumotórax
- Pneumonia
- Esofagite (refluxo, infecciosa)
- Ruptura esofágica
- Anemia falsiforme
- Leucemia aguda
- Herpes-zóster
- Febre familiar do Mediterrâneo (FFM)

Histórico e exame muitas vezes produzem um diagnóstico provável, mas as investigações são úteis no fornecimento da confirmação desse resultado; por exemplo, o teste para gravidez em mulheres com dor abdominal na parte inferior do abdome, a medição da amilase quando houver suspeita de pancreatite aguda. Além disso, um hemograma completo pode revelar um aumento na contagem de neutrófilos, sugerindo infecção ou anemia secundária à perda de sangue, e é importante certificar-se das condições da função renal e de eletrólitos antes da realização de um procedimento cirúrgico.

Segue-se um breve relato dos distúrbios em que a bioquímica clínica pode desempenhar um papel importante na confirmação do diagnóstico de doenças que se apresentam como abdome agudo, especificamente a pancreatite aguda, gravidez ectópica e porfíria. No entanto, é necessário avaliar que outras modalidades de diagnósticos também podem fornecer informações importantes; por exemplo, ultrassonografia ou exame por TC na suspeita de pancreatite aguda.

Pancreatite aguda

A pancreatite aguda é uma inflamação aguda do pâncreas. Alguns casos podem ser autolimitantes, mas outros podem ser severos e associados à insuficiência de órgãos, incluindo a insuficiência pulmonar e a lesão aguda dos rins, e com complicações locais como necrose pancreática, abscesso ou a formação de pseudocistos.

A **Tabela 12.4** apresenta os fatores que são reconhecidos como importantes na sua etiologia, dos quais os cálculos biliares e o álcool abrangem > 80% dos casos. A patogênese exata muitas vezes é incerta, mas as hipóteses mais amplamente aceitas sugerem que as injúrias ao pâncreas causam a ativação de zimogênios (pró-enzimas inativas) dentro da glândula e a consequente destruição autolítica e a produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas. A maneira como a injúria inicial causa essas alterações não é conhecida, embora a isquemia possa promover ambos os processos.

TABELA 12.4 Causas de pancreatite aguda

Fatores	Comentários
Cálculos biliares	O mais frequente, e melhor estabelecido, é o fator etiológico. A migração de pequenos cálculos biliares pode bloquear o ducto pancreático (alguns acreditam que o refluxo de bile no pâncreas é também importante) e, desse modo, iniciam os danos no órgão
Uso abusivo do álcool	Os efeitos agudos do etanol no pâncreas são complexos. O álcool altera o fluxo sanguíneo pancreático e, associado à geração de radicais livres resultantes do metabolismo do etanol, pode causar danos. A estimulação alcoólica da secreção pancreática juntamente com o espasmo do esfíncter de Oddi pode culminar em lesão obstrutiva. O etanol também pode tornar o pâncreas sensível aos efeitos de outros agentes que levam à ativação zimogênica e à geração de citocinas prejudiciais. A contribuição global desses fatores para o desenvolvimento de pancreatite alcoólica permanece obscura
Medicamentos	Os diuréticos à base de tiazida, contraceptivos orais, corticosteroides, ácidos 5-aminossalicílicos (usados no tratamento de doença inflamatória do intestino), azatioprina, 6-mercaptopurina, asparaginase, didanosina, valproato, estatinas e outros medicamentos estão todos envolvidos como agentes etiológicos, mas apenas raramente. Os mecanismos são desconhecidos
Hipercalemia	Frequentemente citada, mas a maioria dos pacientes com hipercalemia não desenvolve pancreatite
Hipertrigliceridemia	A hipertrigliceridemia severa é um evento importante, mas a ingestão excessiva de álcool é um fator de confusão em muitos casos
Trauma	Trauma abdominal fechado pode causar eventualmente pancreatite aguda; o trauma pode ser também iatrogênico; por exemplo, após colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)
Causas infecciosas	Vírus de Coxsackie, <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Candida</i> , <i>Salmonella</i> , HIV
Causas raras	Tumores pancreáticos, pancreatite hereditária, pancreatite autoimune, toxinas do escorpião, causas idiopáticas

Quase todos os pacientes com pancreatite aguda apresentam dor abdominal. Essa dor se apresenta como dor epigástrica severa, geralmente com início repentino, muitas vezes com irradiação para as costas. Nos casos mais graves, ocorrem náuseas e vômitos, febre, hipotensão, choque e falência de múltiplos órgãos, o que pode levar à morte. As características bioquímicas de pancreatite aguda incluem: uremia (comprometimento da função renal); hipoalbuminemia (extravazamento); hipocalcemia (relacionada parcialmente com a hipoalbuminemia e, em parte, devido aos ácidos graxos liberados na parte interna e ao redor do pâncreas inflamado pela lipase pancreática formando sais de cálcio); hiperglicemia (aumento da atividade simpática e destruição das ilhotas de Langerhans); acidose metabólica; hipoxemia, e aumento das atividades plasmáticas das enzimas hepáticas. Nenhum desses processos está presente invariavelmente e nenhum deles é diagnóstico para a pancreatite. Na pancreatite aguda necrotizante, a metemalbuminemia pode ser detectável. O principal uso desses testes é fornecer informações sobre o prognóstico, e eles também podem influenciar o gerenciamento. Os testes bioquímicos que são usados pelo potencial de diagnóstico em pancreatite aguda incluem amilase e lipase.

Amilase

Na pancreatite aguda, a atividade da amilase aumenta dentro de 2 a 12 horas do início dos sintomas, geralmente retornando ao normal dentro de 3 a 5 dias. A amilase sérica cinco vezes acima do limite superior de referência é um indício muito sugestivo de pancreatite aguda. Aumentos menores podem ter outras explicações (**Tabela 12.1**).

Em casos excepcionalmente raros, a pancreatite severa o suficiente para causar morte pode ocorrer sem aumento na amilase sérica. Uma amilase persistentemente elevada após um episódio de pancreatite aguda sugere a formação de um pseudocisto pancreático, um cisto contendo enzimas pancreáticas, que deve ser diferenciado de um abscesso, que é de natureza infectante. Considerando que a amilase é excretada na urina, a eficácia do diagnóstico de medição da amilase urinária na pancreatite aguda também tem sido investigada. O desempenho do diagnóstico pode ser melhorado pela medição simultânea de amilase e creatinina em amostras pareadas de soro e urina. A razão normal entre os *clearance* de amilase e de creatinina é de 2,2 a 4,2%, aumentando para 6,3 a 13,3% na pancreatite aguda. A abordagem é menos conveniente do que medir simplesmente a amilase sérica. Em geral, o principal uso da amilase urinária é no estabelecimento de um diagnóstico de macroamilasemia. Essa é uma condição em que a amilase sérica aumenta de forma consistente (caracteristicamente, duas a três vezes) devido à formação de complexos de amilase de origem pancreática e não pancreática com imunoglobulinas, geralmente IgG. Quando ocorre esse processo, o aumento da atividade sérica não é acompanhado por aumento correspondente de amilase urinária. O aumento plasmático da isoenzima na doença depende da fonte da amilase; por exemplo, na pancreatite, ocorre aumento da enzima P, enquanto, na gravidez com ruptura ectópica, ocorre aumento da isoenzima S e, na insuficiência renal, ocorrem

aumentos na enzima P e isoenzima S. O aumento em ambas as frações de isoenzimas de amilase com lipase normal também é um indício sugestivo de macroamilasemia.

Lipase

O aumento da atividade plasmática da lipase se equipara de forma aproximada com a atividade plasmática da amilase. A medição de ambas as enzimas pode melhorar a exatidão do diagnóstico, ao menos em parte, considerando que a queda na lipase é mais lenta, de modo que o aumento permanece por um período mais longo após um episódio agudo. A atividade da lipase aumenta em qualquer condição em que a hiperamilasemia é decorrente de patologia pancreática, mas não quando a amilase é de origem não pancreática. De forma definida, a atividade plasmática da lipase é normal na macroamilasemia. Enquanto as medições da lipase superam algumas das estimativas de não especificidade da amilase na pancreatite aguda, a lipase ainda pode aumentar na doença não pancreática. Esse cenário, juntamente com o fato de que os métodos analíticos para a lipase são mais complexos e dispendiosos que aqueles utilizados para a amilase, significa que as medições da lipase não são amplamente usadas no Reino Unido. No entanto, as diretrizes nacionais recomendam a medição da lipase para o diagnóstico.

Escolha do teste para pancreatite

De acordo com as abordagens discutidas anteriormente, a medição da atividade sérica da amilase é o teste bioquímico usado com maior frequência para a pancreatite, principalmente por se tratar de um teste de fácil realização. Em áreas onde existe uma ampla população de afro-caribenhos (que apresentam uma faixa de referência mais elevada), a medição da lipase ocasionalmente pode ser útil para estabelecer se um aumento da amilase é de origem pancreática. Diversos outros marcadores de pancreatite aguda têm sido investigados (p. ex., elastase e fosfolipase A2), mas, até agora, esses marcadores não foram designados para o uso de rotina.

Gravidez ectópica

Um ovo fertilizado ocasionalmente pode implantar-se fora do útero, onde dá origem a uma gravidez ectópica. O local mais comum é em uma das trompas de Falópio. Embora esse processo não seja uma causa comum de um abdome agudo, mesmo nas mulheres jovens, trata-se de um episódio importante na ocorrência de uma ruptura na gravidez tubária, pois a hemorragia intra-abdominal intensa resultante é fatal.

A progesterona sérica é mais baixa na concentração absoluta, e a gonadotrofina coriônica humana (hCG), que tem sua concentração geralmente duplicada a cada 2 dias após a implantação, tende a aumentar de forma menos rápida na gravidez ectópica do que na gravidez normal. No entanto, enquanto tais medições podem ser úteis, não são aplicáveis em uma situação aguda. Os ensaios rápidos de sensibilidade para detectar o hCG urinário agora estão disponíveis como testes para serem realizados próximos dos pacientes, e geralmente indicarão se a paciente está ou não grávida (embora ocasionalmente o hCG seja indetectável tanto na urina como no soro em uma gravidez ectópica). A quantificação de hCG sérica é valiosa, desde que em uma gravidez normal uma bolsa gestacional seja detectável no útero por meio de ultrassonografia transabdominal, considerando que a hCG é > 1.000 UI/L. O diagnóstico clínico de gravidez ectópica pode ser difícil, e os resultados dos testes bioquímicos devem ser considerados de acordo com a avaliação clínica e os resultados de outras técnicas, tais como ultrassonografia transabdominal e transvaginal.

Porfíria aguda

A porfíria aguda é uma causa excepcionalmente rara de abdome agudo. O diagnóstico pode ser sugerido pelo histórico (p. ex., a associação de uma dor abdominal à ingestão de uma droga conhecida por provocar ataques agudos em indivíduos suscetíveis) ou, ocasionalmente, por informações de que a urina do paciente está apresentando a coloração vermelho-escuro, ou que a urina está escurecendo quando o paciente permanece em repouso.

As porfírias são discutidas em detalhes no [Capítulo 28](#), mas, em um paciente com dor abdominal aguda, um teste de triagem negativo para porfobilinogênio urinário (PBG) exclui efetivamente a porfíria como a causa da dor (a deficiência de *ácido delta aminolevulínico desidratase permanece como uma* possibilidade teórica, mas apenas casos isolados dessa condição têm sido relatados). Se o teste para PBG urinário for positivo, existe a probabilidade de uma das porfírias agudas.

Leitura complementar

Ayling RM. New faecal tests in gastroenterology. *Ann Clin Biochem* 2012; 49:44-54.

Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology* 1995; 108:1566-81.

Uma revisão dos aspectos clínicos de testes de permeabilidade intestinal.

Bures J, Cyrany J, Kohoustova D et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2978–90.

Revisão da etiologia, patogênese e tratamento da síndrome do supercrescimento bacteriano no intestino delgado.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2010.

Este é o único e mais importante e abrangente livro didático sobre gastroenterologia disponível, e contém a mais extensa, exata, e atualizada descrição de bioquímica e dos testes bioquímicos clínicos disponíveis, abrangendo praticamente todas as doenças gastrointestinais em detalhes.

Goddard AF, James MW, McIntyre AS et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309–16. *British Society of Gastroenterology guidelines for investigation and management of IDA.*. *Gut* 2011; 60:1309–16.

Diretrizes da British Society of Gastroenterology para investigação e gerenciamento da ADF (anemia por deficiência de ferro).

Lieb II JG, Draganov PV. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3149–58.

Revisão de testes para a pancreatite crônica com ênfase especial para os testes endoscópicos e bioquímicos combinados.

Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61:6–32.

Diretrizes das sociedades do Reino Unido e Irlanda para Tumores Neuroendócrinos (NET) incluindo o uso de testes bioquímicos e imagens para diagnósticos.

Thomas PD, Forbes A, Green J et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd ed. *Gut* 2003; 52(Suppl. V):v1–15.

Diretrizes da British Society of Gastroenterology para os testes de má absorção.

Avaliação da função hepática e investigação de icterícia

Roy A. Sherwood • Adrian Bomford

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

ANATOMIA DO FÍGADO

A circulação hepática
Estrutura macroscópica
Estrutura microscópica
Ultraestrutura
Bile, ductos biliares e drenagem biliar

REGENERAÇÃO HEPÁTICA

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS

Metabolismo de carboidratos
Metabolismo de lipídios
Metabolismo de proteína
Biotransformação e excreção
Secreção biliar

TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA

Metabolismo da bilirrubina e do pigmento biliar
Atividades enzimáticas no plasma
Proteínas plasmáticas
Transferrina
Ácidos biliares
Avaliação quantitativa da função hepática
Outros testes de função hepática

USOS DOS TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA

Diagnóstico diferencial de icterícia
As hiperbilirrubinemias herdadas
Monitoramento da resposta à terapia
Icterícia neonatal

TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAIS EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

Bilirrubina
Fosfatase alcalina
Aminotransferases
γ-Glutamiltransferase

TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA NORMAIS NA PRESENÇA DE DOENÇA HEPÁTICA MANIFESTA

PAPEL DOS TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA NA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

Doença hepática crônica

Insuficiência hepática aguda

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

É amplamente aceito que o termo “testes de função hepática”, da forma usada atualmente na prática clínica, é impróprio. Certamente, isto é verdadeiro quando comparado aos testes de função pulmonar ou renal. Estes descrevem a medição de distintas funções fisiológicas e bioquímicas de um órgão que têm significado na ausência de qualquer patologia de órgão. Em acentuado contraste, a maioria dos parâmetros que compreendem os testes padrão de “função” hepática, como as atividades plasmáticas de certas aminotransferases, que têm papéis importantes e bem-definidos dentro da célula, não tem significado *funcional* no plasma, onde são simplesmente marcadores da disrupção do hepatócito. Sua medição só tem algum significado quando aplicada à patologia hepática. Em vista disso, a compreensão dos testes de função hepática convencional depende de se captar amplamente os princípios da doença hepática, e o presente capítulo deve, portanto, ser lido em conjunto com o [Capítulo 14](#).

Isto não quer dizer que a função do fígado não seja bem compreendida. Mas, ainda que seja convencional listar as funções que o fígado pode realizar, isto nos afasta de um quadro conceitual amplo daquilo que ele “faz”. Essencialmente, o fígado é uma barreira regulatória entre a circulação sistêmica e o ambiente do organismo que ocorre via intestino. A tarefa do ácino, a unidade funcional do fígado, é regular as concentrações de solutos que entram na circulação sistêmica pelas vênulas hepáticas terminais ou são excretados na bile. É o principal órgão de homeostase metabólica, ou seja, de manutenção da composição do sangue dentro de limites fisiologicamente aceitáveis por meio de conversão, síntese e liberação dos componentes necessários para outros órgãos e pela remoção das substâncias tóxicas que podem ser lesivas aos tecidos.

Este capítulo revisa brevemente a anatomia, fisiologia e bioquímica do fígado normal como uma base para a compreensão dos testes atualmente aplicados na prática clínica e daqueles que podem ser desenvolvidos no futuro.

ANATOMIA DO FÍGADO

A anatomia macro e microscópica do fígado é difícil de entender, em parte por causa de sua estrutura tridimensional inerentemente complicada e em parte pela recente tendência a substituir descrições morfológicas simples (mas errôneas) por descrições funcionais mais precisas, porém menos óbvias.

A circulação hepática

O fígado tem um duplo suprimento sanguíneo. O sangue arterial, direto da aorta, é suprido pela artéria hepática a partir do eixo celíaco. A segunda fonte é a veia porta, que é formada pela união das veias superiores mesentérica e esplênica e que coleta sangue do intestino. Após a passagem através dos sinusoides (a seguir), o sangue é drenado do fígado pelas veias hepáticas no aspecto posterior do fígado para dentro da veia cava inferior e dali para o lado direito do coração. O sistema venoso portal entrega cerca de 80% do sangue e 20% do oxigênio suprido ao fígado. Uma das principais causas de função anormal na doença hepática crônica é um distúrbio do fluxo sanguíneo através do fígado, que resulta na fibrose que se segue ao dano crônico às células hepáticas, mas se a veia porta for bloqueada, a função hepática relativamente normal pode ser mantida por muitos anos. A oclusão arterial que ocorre subitamente, por exemplo em consequência de trauma, leva à insuficiência hepática aguda, porém a oclusão gradual por uma massa tumoral é compatível com a função hepática normal por períodos bastante longos.

Estrutura macroscópica

O fígado é um órgão em forma de cunha localizado no quadrante superior direito do abdome. Sua massa varia conforme a do indivíduo, sendo da ordem de 22 g/kg de peso corporal. Em um sujeito típico de 70 kg, o fígado pesa cerca de 1,5 kg. Ele possui um grande lobo direito, um lobo esquerdo menor anteriormente e dois outros lobos pequenos, os lobos quadrado e caudado. Esses lobos relacionam-se à drenagem venosa, e não à distribuição portal (a seguir). Assim, a veia hepática esquerda drena o lobo hepático esquerdo, enquanto as veias hepáticas direita e média drenam o lobo hepático direito. Em

termos de estruturas portais, existem dois lobos *funcionais* definidos pelas veias porta direita e esquerda. A divisão é marcada por uma linha que une a veia cava inferior e o leito vesical (Fig. 13.1).

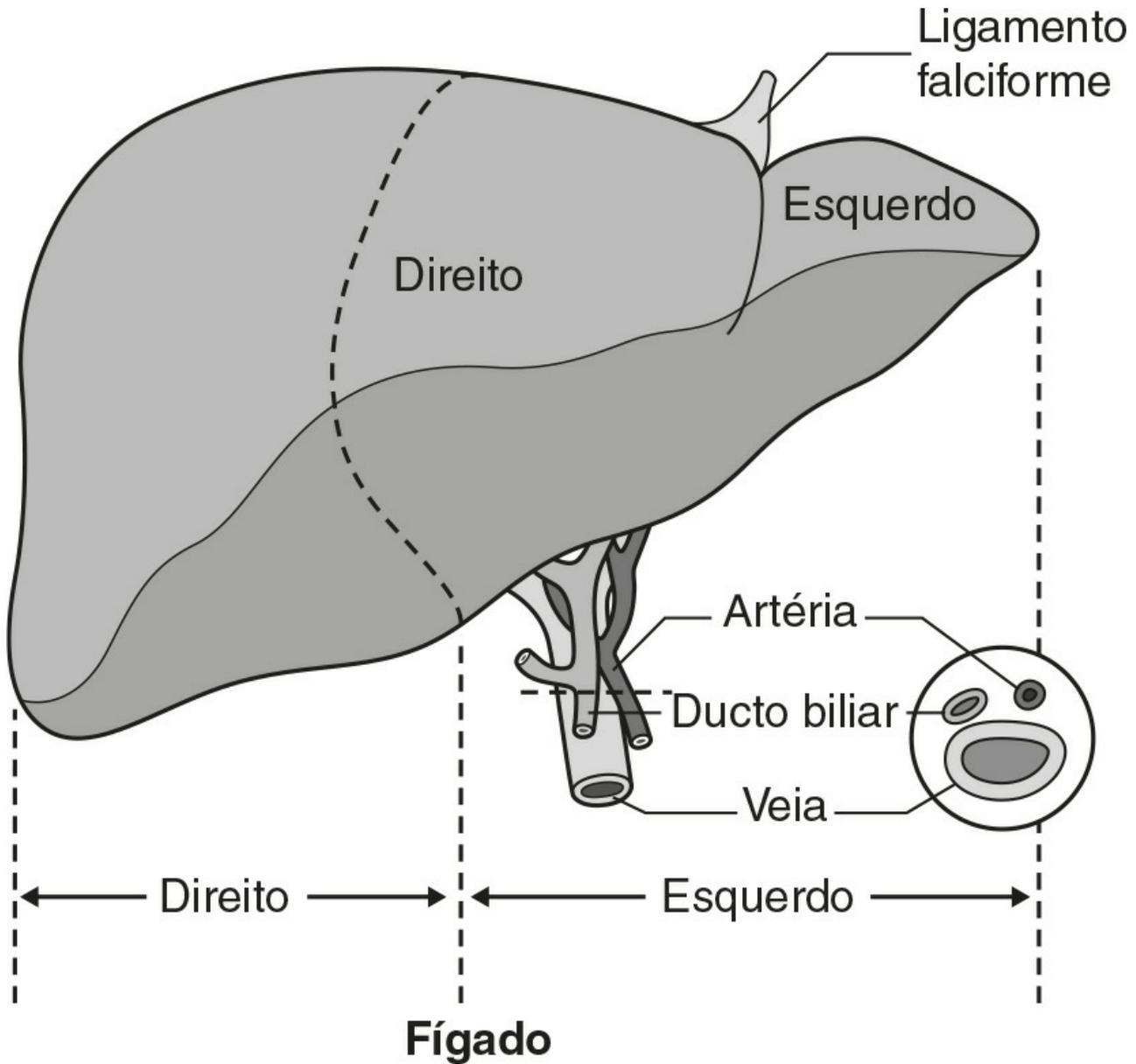


FIGURA 13.1 ■ A superfície anterior do fígado. O dístico na parte superior da figura representa a descrição convencional em um lobo direito e esquerdo separado pelo ligamento falciforme. A parte inferior do dístico refere-se aos lobos direito e esquerdo definido pela distribuição das estruturas portais. As estruturas portais direita e esquerda (veia porta, artéria hepática e ductos biliares) entram nos lobos funcionais direito e esquerdo, respectivamente.

Estrutura microscópica

Os hepatócitos, as células hepáticas parenquimatosas, compreendem cerca de 80% da massa celular total do fígado. Como se visualiza ao microscópio, a unidade funcional do fígado parece ser o ácino, geralmente denominada lóbulo, e é em termos dessa estrutura que são descritas as alterações patológicas. Como a biópsia hepática, em muitas circunstâncias, se tornou o padrão *de facto* do diagnóstico da doença hepática, é importante entender essa terminologia. Também é importante entender que essa unidade não abrange um conjunto homogêneo de hepatócitos e que existe marcada heterogeneidade funcional ao longo do ácino, em que as diferentes zonas têm diferentes funções fisiológicas e bioquímicas (a seguir).

O ácino

O conceito acinar/lobular da estrutura do fígado baseia-se em uma vênula hepática eferente terminal central circundada por placas de hepatócitos radialmente orientados e canais sinusoidais. Três a cinco tratos portais (ou “tríades”), contendo ramos da veia porta, da artéria hepática e do ducto biliar, estão situados ao redor da periferia de cada ácino (Fig. 13.2A).

Os ácinos representam unidades microcirculatórias englobando grupos de células hepáticas, cada qual alimentada por uma só vênula portal terminal e arteríola hepática, cujo sangue passa via sinusoides dentro de uma veia hepática terminal (Fig. 13.2

B). O fluxo é unidirecional, do trato portal para a veia hepática. Os 20 ou mais hepatócitos que separam os tratos portais da veia hepática terminal em um ácino foram arbitrariamente separados em três zonas, através das quais o sangue portal passa sequencialmente. A zona 1 é usada convencionalmente para descrever os hepatócitos mais próximos da arteríola aferente no trato portal (a área periportal), e aqueles que circundam a veia hepática terminal, na área “centrilobular” ou “perivenular”, são descritos como zona 3. Entre essas duas zonas encontra-se uma área bem-definida (zona 2), que é intermediária em termos da composição do sangue de perfusão. Deve-se ressaltar que não existem limites anatômicos entre essas três zonas, mas, claramente, como o sangue perfunde cada zona sequencialmente, sua composição é alterada e isto leva à heterogeneidade funcional dos hepatócitos através dos ácinos em resposta às alterações em seu microambiente. Hepatócitos da zona 1 recebem sangue rico em oxigênio e têm alto nível de atividade metabólica. Não é surpreendente, portanto, que as funções oxidativas do fígado tendam a ser realizadas principalmente pelos hepatócitos da zona 1, com processos metabólicos que podem operar em tensões de oxigênio mais baixas ocorrendo sobretudo na zona 3.

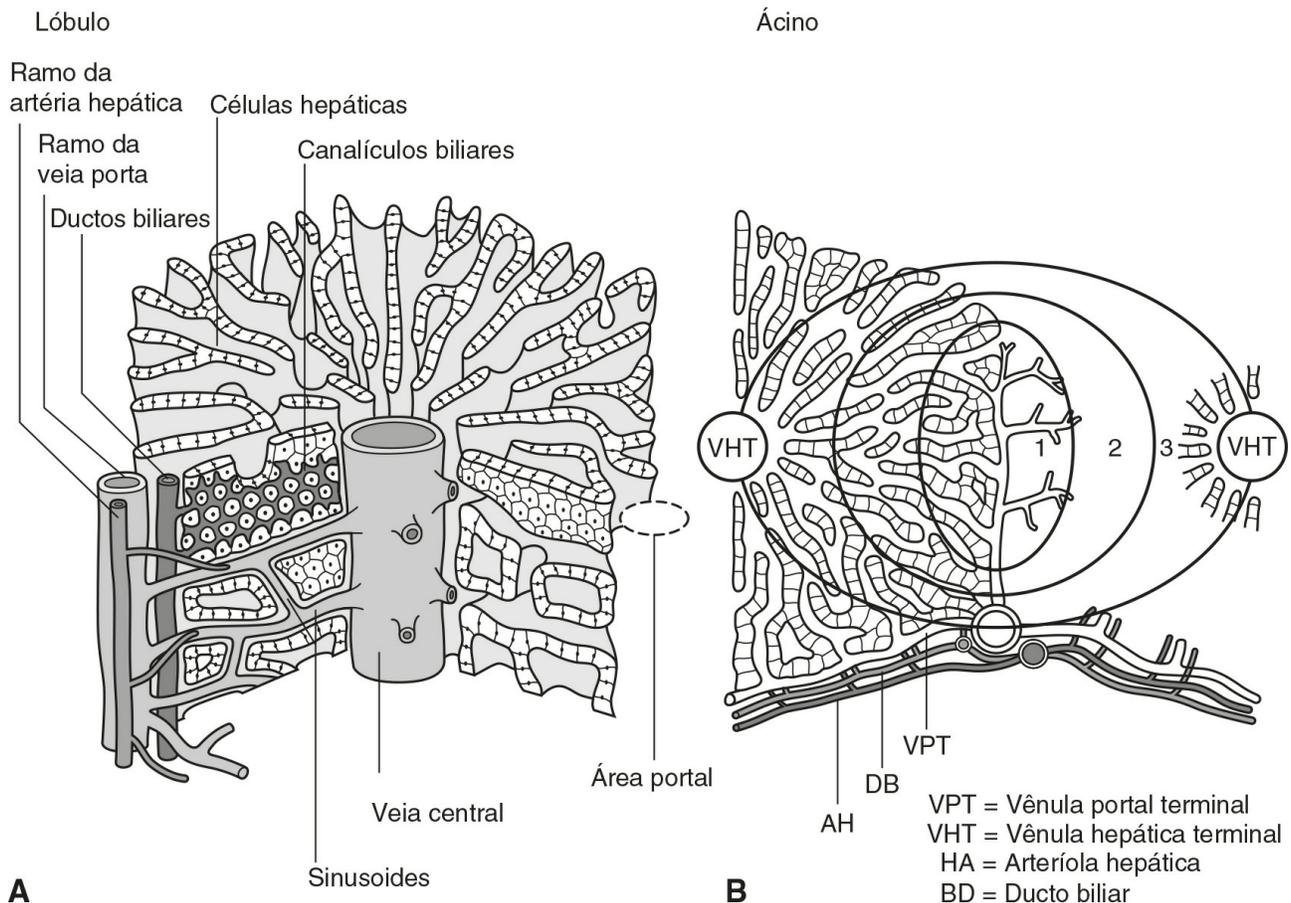


FIGURA 13.2 ■ (A) O ácino hepático convencional (lóbulo) baseado na veia central com tratos portais circundantes. (B) O ácino hepático e suas três zonas funcionais. O eixo é formado pela vênula portal terminal, arteríola hepática e ducto biliar. O sangue flui da periferia do ácino para a vênula hepática terminal.

Uma discussão detalhada da heterogeneidade funcional das três zonas não é realizada aqui, porém mencionamos alguns exemplos que podem ser importantes se o dano ao fígado não for uniforme. Assim, o metabolismo oxidativo (a cadeia respiratória, o ciclo do ácido cítrico e a oxidação de ácido graxo), a gliconeogênese, a síntese de ureia e a produção e excreção da bile ocorrem todos principalmente na zona 1, enquanto a glicólise, a síntese de glutamina a partir da amônia e o metabolismo xenobiótico ocorrem predominantemente na zona 3. Não é difícil avaliar que diferentes insultos patológicos podem danificar de maneiras diferentes as várias zonas. Talvez eventualmente se possa desenvolver uma investigação sobre a integridade das zonas diferentes e, assim, reduzir a necessidade de um exame histológico no diagnóstico de diferentes distúrbios hepáticos.

Ultraestrutura

Os hepatócitos são arranjados em lâminas de célula única ou em “placas”, amparadas por uma fina malha de material colagenoso (reticulina) e separadas das células de revestimento endotelial fenestrado sobrejacente pelo espaço de Disse (Fig. 13.3). Os hepatócitos são expostos ao fluxo sanguíneo através dos sinusoides em cada lado das placas. Suas superfícies sinusoidais têm uma estrutura microvilosa que aumenta muito a área de superfície da membrana celular, facilitando, assim, a

troca eficiente de solutos entre o sangue e as células. A bile produzida pelos hepatócitos é excretada via transportadores específicos localizados na membrana dos canalículos biliares (a seguir). Esses últimos são formados por invaginações das membranas lisas basolaterais entre hepatócitos adjacentes, e também têm uma estrutura microvilosa. A comunicação direta entre o sangue e a bile é impedida pelas passagens estreitas nas membranas basolaterais em cada lado dos canalículos biliares. Além das células endoteliais que filtram o fluido trocado entre o lúmen sinusoidal e o espaço de Disse, os sinusoides também contêm células de Kupffer (uma parte importante do sistema reticuloendotelial), células estreladas hepáticas (células que armazenam vitamina A e gordura, também conhecidas como células de Ito, que produzem vários componentes de tecido conectivo) e células NK residentes no fígado com atividade antitumoral. Essas células não parenquimatosas encontram-se em uma área de intensa pesquisa; a evidência atual sugere que tenham um papel importante na síntese dos fatores de crescimento responsáveis pelo controle da regeneração hepática e desenvolvimento de fibrose em distúrbios hepáticos (a seguir).

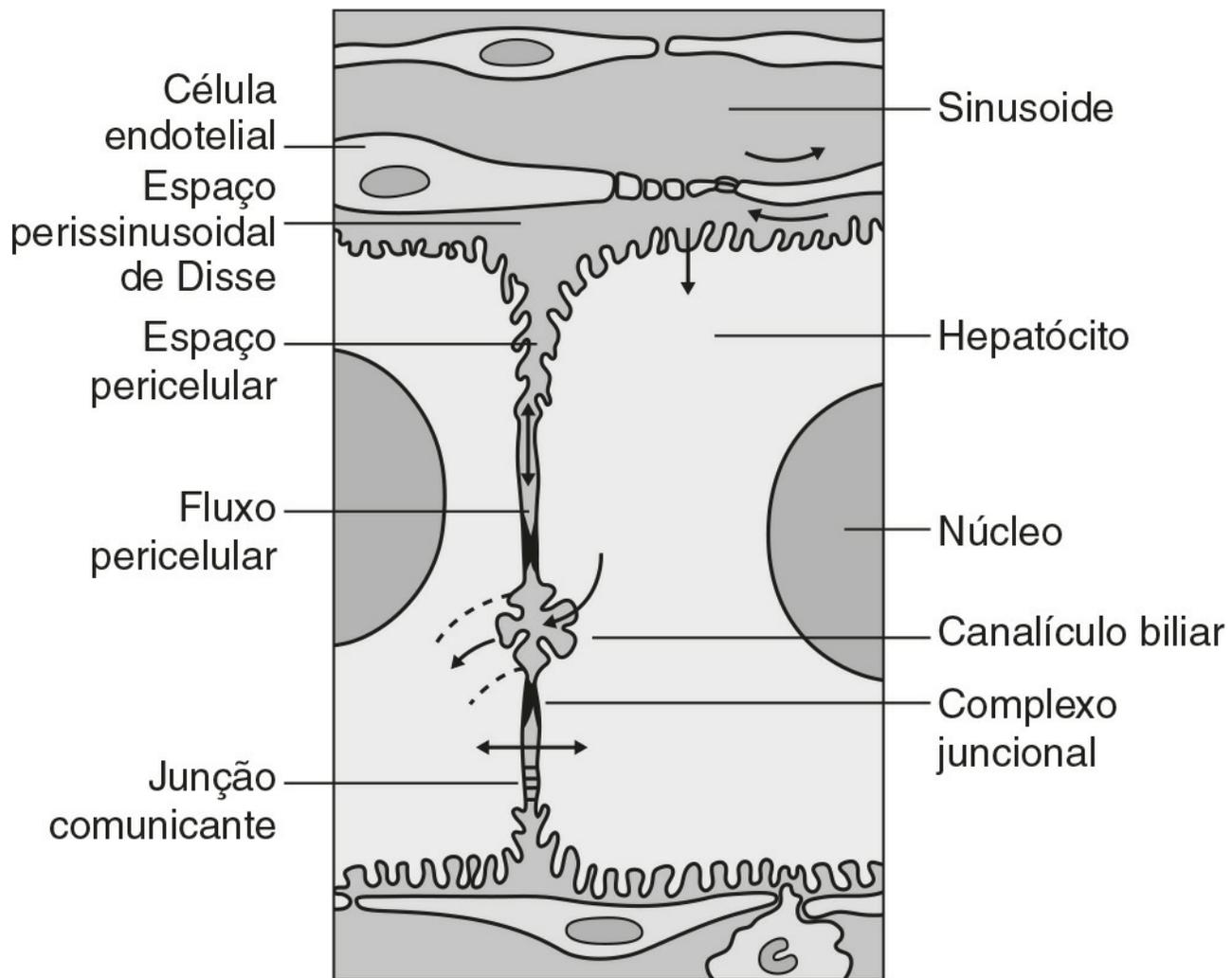


FIGURA 13.3 ■ Ultraestrutura do fígado. Os solutos podem passar pelo sinusóide, que não possui uma membrana basal convencional, e atravessar o espaço de Disse. Aqui podem ser absorvidos através da membrana do hepatócito e, subsequentemente, atravessar a membrana canalicular, ou entrar nos canalículos através da "via paracelular" pelas junções intercelulares.

Bile, ductos biliares e drenagem biliar

Os canalículos biliares formados entre os hepatócitos adjacentes são contínuos com os canalículos entre outros hepatócitos dentro do plano das placas de células hepáticas, e, eventualmente, drenam nos ductos revestidos por células epiteliais biliares específicas e finalmente dentro dos principais ductos biliares, e dali para o ducto biliar comum e o intestino. A interrupção do fluxo da bile, a secreção exócrina do fígado, é responsável por muitos dos sinais de doença hepatobiliar. O pigmento biliar e o metabolismo do ácido biliar são descritos a seguir, e a anatomia patológica do fígado e do trato biliar é descrita no [Capítulo 14](#).

REGENERAÇÃO HEPÁTICA

O fato de que o fígado tem grande capacidade de regeneração é a justificativa para grande parte da prática de hepatologia clínica, particularmente na realização de períodos prolongados de cuidados hepáticos intensivos durante insuficiência hepática aguda e na viabilidade de uma ressecção extensa, particularmente para o tratamento de tumores hepáticos primários e, menos comumente, malignos secundários.

A regeneração hepática é estudada principalmente em animais, de forma mais extensiva no modelo roedor, após ressecção hepática parcial. 24 horas após a ressecção hepática ocorre extensa divisão das células remanescentes, acompanhada por aumento súbito da síntese de DNA; isso é seguido, 24 horas depois, por uma maior replicação das células não parenquimatosas. O início desses eventos se dá por meio dos fatores de crescimento que estão sendo agora identificados. O fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento transformador α (TGF α) e o fator de crescimento de hepatócitos (HGF) estão todos envolvidos na alteração da regeneração, enquanto o fator de crescimento transformador β (TGF β) está envolvido em sua interrupção. Hepatócitos diferenciados, normalmente quiescentes, replicam-se rapidamente após a ressecção, enquanto as células precursoras intra-hepáticas, denominadas células ovais, proliferam e geram linhagem somente em situações em que a proliferação de hepatócito está bloqueada ou retardada. As células da medula óssea podem gerar células ovais, mas agora sabe-se que essa transdiferenciação é bem ineficiente e só ocorre raramente.

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS

Como as várias funções do fígado podem falhar em diferentes momentos, criando diferentes quadros clínicos, é necessário considerar cada função separadamente. A fisiologia e a bioquímica do fígado englobam a maior parte do metabolismo intermediário e, assim sendo, estão claramente além do âmbito deste capítulo. Em vez de apresentar um breve resumo, coloca-se a ênfase naquelas funções cuja medição ou transtorno é importante nos testes hepáticos ou patologia, respectivamente.

Metabolismo de carboidratos

Com se sabe há muitos anos, a remoção do fígado em um animal o leva à morte por hipoglicemia. Uma importante função metabólica do fígado é armazenar açúcar e reduzir as variações da glicose sanguínea em consequência do hábito humano de se alimentar de forma intermitente. Assim, durante uma refeição, o fígado armazena glicose como glicogênio e depois o libera (glicogenólise) lentamente quando o alimento não está sendo consumido. Isto é particularmente importante para aqueles órgãos, como o cérebro, e para as hemácias que têm necessidade obrigatória de glicose. As moléculas transportadoras específicas de glicose localizadas na membrana sinusoidal que medeiam a difusão facilitada estão envolvidas em ambos os processos. Entre as refeições, à medida que o suprimento de glicogênio diminui (somente cerca de 75 g podem ser armazenadas), o fígado começa a produzir glicose (gliconeogênese) de outras fontes, particularmente lactato, mas também piruvato, glicerol e alanina, embora somente a partir da alanina haja uma significativa produção *líquida* de glicose. Durante períodos mais prolongados de fome, a necessidade corporal total de glicose cai e a demanda de energia é de forma crescente atendida pela produção de corpos cetônicos, derivados, principalmente, dos ácidos graxos via acetil-CoA. Além de ser armazenada, a glicose é usada pelo fígado como um substrato de energia via glicólise e ciclo do ácido cítrico, ou para a síntese de ácidos graxos e triglicerídeos.

A insulina é secretada em resposta à elevação das concentrações de glicose sanguínea após uma refeição e promove aumento da ingestão da glicose periférica e redução da gliconeogênese. Na insuficiência hepática aguda, o fígado pode não ser capaz de manter concentrações adequadas de glicose sanguínea e a *hipoglicemia* pode-se tornar uma complicação potencialmente fatal; na doença hepática *crônica*, a *hiperglicemia* é mais comum, mais provavelmente devido à falha do fígado em armazenar glicogênio e falha dos tecidos periféricos em absorver a glicose adequadamente. O fígado também metaboliza outros açúcares dietéticos, incluindo frutose e galactose, convertendo-os em fosfatos glicose ([Cap. 14](#)).

Metabolismo de lipídios

Após uma refeição, os triglicerídeos dietéticos são hidrolisados para ácidos graxos livres e monoglicerídeos pelas lipases pancreáticas e dissolvidos em um meio aquoso, facilitado pela ação detergente dos sais biliares excretados pelo fígado dentro do intestino. O fígado atende às suas próprias necessidades energéticas metabólicas, e às do corpo como um todo, pela β -oxidação mitocondrial de ácidos graxos de cadeia curta. A acetil-CoA resultante entra no ciclo ácido cítrico ou reage com outra molécula de acetil-CoA para formar corpos cetônicos. Embora o papel do fígado seja central à oxidação de ácidos graxos, a maioria dos tecidos contém as enzimas necessárias para realizar a completa oxidação. O fígado também sintetiza ácidos graxos, triglicerídeos, colesterol, fosfolipídios e lipoproteínas. Distúrbios do metabolismo do ácido graxo, incluindo oxidação diminuída (como no excessivo consumo de álcool), síntese aumentada de ácido graxo hepático e reduzida decomposição de triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol, podem todos estar envolvidos no desenvolvimento de fígado

gorduroso (“esteatose”), um problema cada vez mais prevalente encontrado na obesidade e como um achado histológico adicional ou incidental em muitos distúrbios hepáticos.

Metabolismo de proteína

O metabolismo hepático de proteína é central à avaliação da função hepática, e seu distúrbio é subjacente a muitas das complicações clínicas que ocorrem na disfunção grave da célula hepática.

Síntese

Com exceção das imunoglobulinas, a maioria das proteínas circulantes é sintetizada totalmente ou em grande parte pelo fígado, e as concentrações de várias delas são usadas como uma medida da função sintética hepática. Além da albumina, da transcobalamina II e da proteína C reativa, são todas glicoproteínas. A glicosilação (geralmente com resíduos terminais de ácido siálico em partes de carboidrato) tem várias funções. Em alguns casos (p. ex., fibronectina), serve para tornar a proteína resistente à proteólise; em outros afeta a função. Em outros ainda (p. ex., ceruloplasmina), ela afeta a meia-vida da proteína no sangue, porque os hepatócitos possuem receptores que podem ligar galactose e alguns outros resíduos de carboidrato expostos após a remoção de ácido siálico e remover as glicoproteínas dessializadas provenientes da circulação. O distúrbio na glicosilação produz alguns defeitos específicos na estrutura da proteína que pode ser útil clinicamente no diagnóstico de doença hepática alcoólica (p. 247) e maligna (C. 14).

Metabolismo de aminoácidos e eliminação de ureia

Um homem de 70 kg em uma dieta normal precisa excretar entre 10 e 20 g de nitrogênio por 24 h. Este deriva, na forma de amônia, de aminoácidos que são excedentes das necessidades (e não podem ser armazenados) e daqueles que não são reutilizados após o *turnover* normal. A amônia é convertida em ureia no fígado e excretada pelos rins. O fígado processa os aminoácidos dietéticos que chegam pela veia porta e pela decomposição de proteínas musculares, para suas próprias necessidades e para exportar para os tecidos periféricos. Os aminoácidos aromáticos (AAA: fenilalanina, tirosina e triptofano) são metabolizados pelo fígado, mas a extração hepática de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA: leucina, isoleucina e valina) é pequena, e estes são em grande parte absorvidos pelo músculo. A razão de BCAA/AAA está diminuída na insuficiência hepática aguda, e essa alteração forma a base de uma teoria da patogênese da encefalopatia hepática, que supõe que ela se deve aos efeitos tóxicos de concentrações aumentadas de amônia no cérebro.

As principais vias de produção e depuração de amônia são mostradas na [Figura 13.4](#). Os aminoácidos primeiramente sofrem transaminação para glutamato, seguida de desaminação oxidativa com formação de amônia. A amônia resultante é alimentada no ciclo de Krebs-Henseleit (ureia) e excretada como ureia ou armazenada transitoriamente como glutamina (pela ação da glutamina sintase). A amônia adicional é produzida pela ação de bactérias intestinais na proteína dietética e ureia presente nos conteúdos intestinais. As concentrações plasmáticas de amônia são medidas em muitos laboratórios e as concentrações elevadas são consideradas como as evidências de que um estado encefalopático se deve à patologia hepática. A medição das várias enzimas envolvidas no ciclo da ureia está sendo cada vez mais realizada para o diagnóstico de anormalidades herdadas da síntese de ureia.

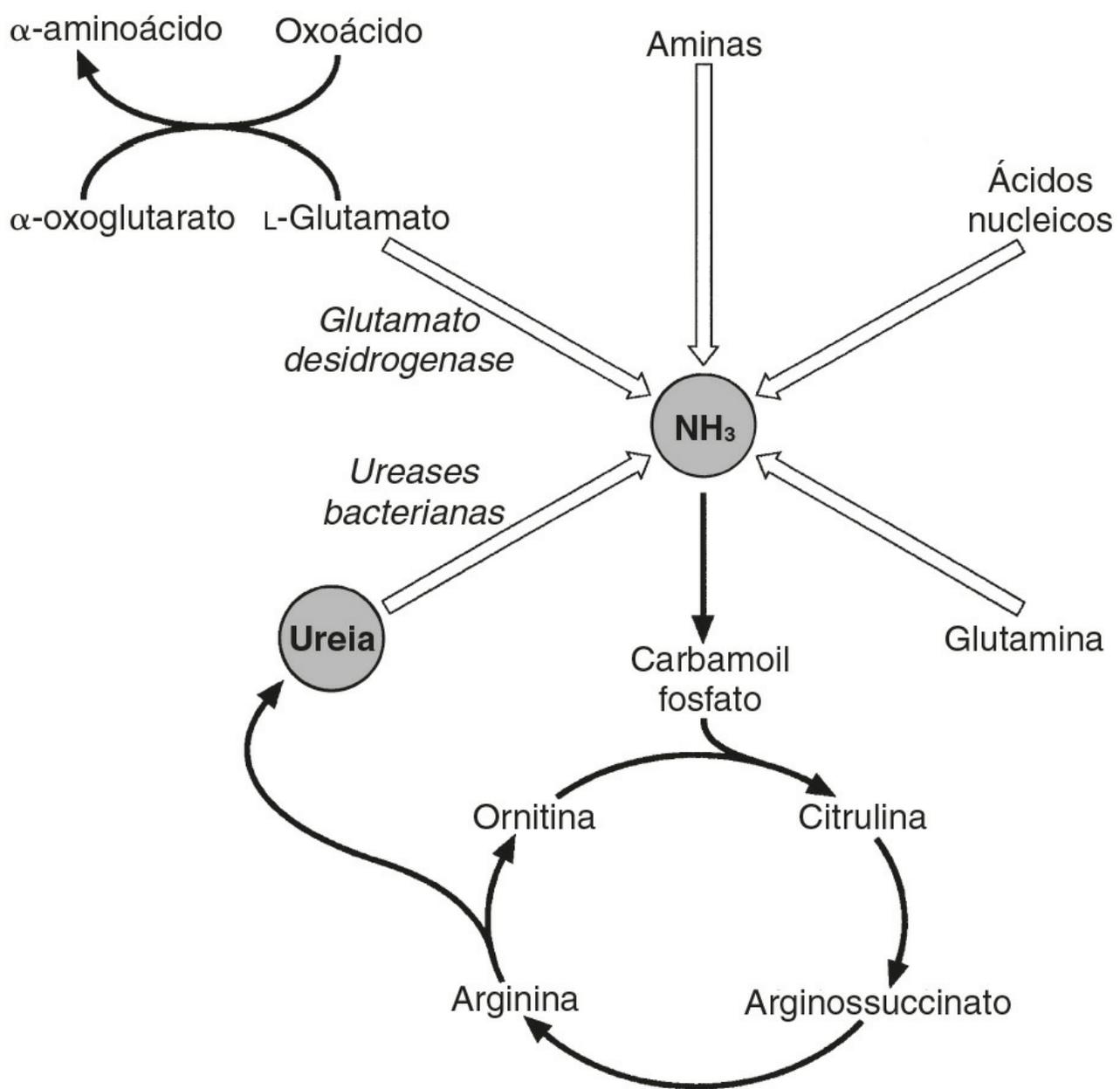


FIGURA 13.4 ■ Produção e eliminação de amônia.

Biotransformação e excreção

Os pulmões e os rins são eficientes na excreção de substâncias voláteis e hidrossolúveis, respectivamente, porém muitos compostos, tanto exógenos (como fármacos) quanto endógenos, incluindo produtos finais de metabolismo, são solúveis em lipídios e não voláteis. Muitos desses compostos são tóxicos, e a função vital do fígado é tornar essas substâncias mais hidrossolúveis de modo que eles podem ser excretados na urina ou bile.

Duas fases de biotransformação dos metabólitos pelo fígado são reconhecidas. Na fase I, se torna disponível um grupo polar adequado, que é conjugado na fase II. Ocorrem reações de fase I no retículo endoplasmático liso e elas são mediadas principalmente pela função mista do sistema de oxidase (isoenzimas citocromo P450) que utiliza o oxigênio atmosférico, tipicamente gerando compostos hidroxilados ou carboxilados. As reações de fase II envolvem sua subsequente conjugação pela ação das glicuronil transferases com ácido glicurônico, radicais acetil ou metila ou, no caso dos ácidos biliares, com glicina, taurina ou sulfato (a seguir). Existe considerável heterogeneidade funcional das glicuroniltransferases, das quais há várias isoenzimas que têm diversas especificidades de substrato, particularmente para compostos exógenos. Uma via alternativa, não oxidativa, para a biotransformação de substâncias endógenas e exógenas é pela conjugação com a glutatona reduzida pelas glutatona S-transferases.

Secreção biliar

Os constituintes da bile, a secreção exócrina do fígado, são sais biliares conjugados, colesterol, fosfolipídios (principalmente lecitina), mono e diglicuronídeos da bilirrubina, eletrólitos e pequenas quantidades de proteína. O fígado é o principal local da biossíntese do colesterol e o único local de conversão deste em ácidos biliares, que são os principais ânions orgânicos excretados pelo fígado. Os ácidos biliares primários, cólico e ácido quenodeoxicólico, são conjugados com glicina ou taurina para formar sais biliares, o que aumenta sua solubilidade no pH dos fluidos corporais (Fig. 13.5). Isso facilita sua principal função de solubilizar tanto o colesterol biliar quanto os produtos de digestão da gordura dietética resultante da hidrólise de lipídios. Ácidos biliares secundários, ácidos desoxicólicos e litocólicos são derivados dos ácidos biliares primários pela ação da 7α -desidroxilase bacteriana intestinal, seja como sais biliares ou ácidos biliares desconjugados. A maior parte desses ácidos biliares que alcançam o intestino é reabsorvida no íleo terminal e retorna pela veia porta para o fígado (circulação êntero-hepática), onde, como ácidos livres, eles são novamente conjugados e excretados. Um terceiro metabólito, ursodesoxicolato (um estereoisômero do ácido quenodesoxicólico), é encontrado em quantidades traço e foi classificado como um ácido biliar terciário. Essa circulação êntero-hepática é regulada pelas atividades de distintas proteínas de transporte de sal biliar, incluindo a bomba de exportação de sal biliar canalicular, o transportador de sal biliar dependente de sódio ileal e o polipeptídeo cotransportador de sódio-tauro-colato hepático sinusoidal. Vários outros transportadores de sal biliar e polipeptídeos transportadores de ânion orgânico foram caracterizados (a seguir). Durante insuficiência secretória biliar (colestase), as proteínas de transporte de sal biliar submetem-se a respostas adaptativas que servem para proteger o fígado da retenção de sais biliares tóxicos e para facilitar as rotas não hepáticas da excreção de sal biliar. A medição de ácidos biliares séricos foi extensivamente investigada como um teste de função hepática (p. 247).

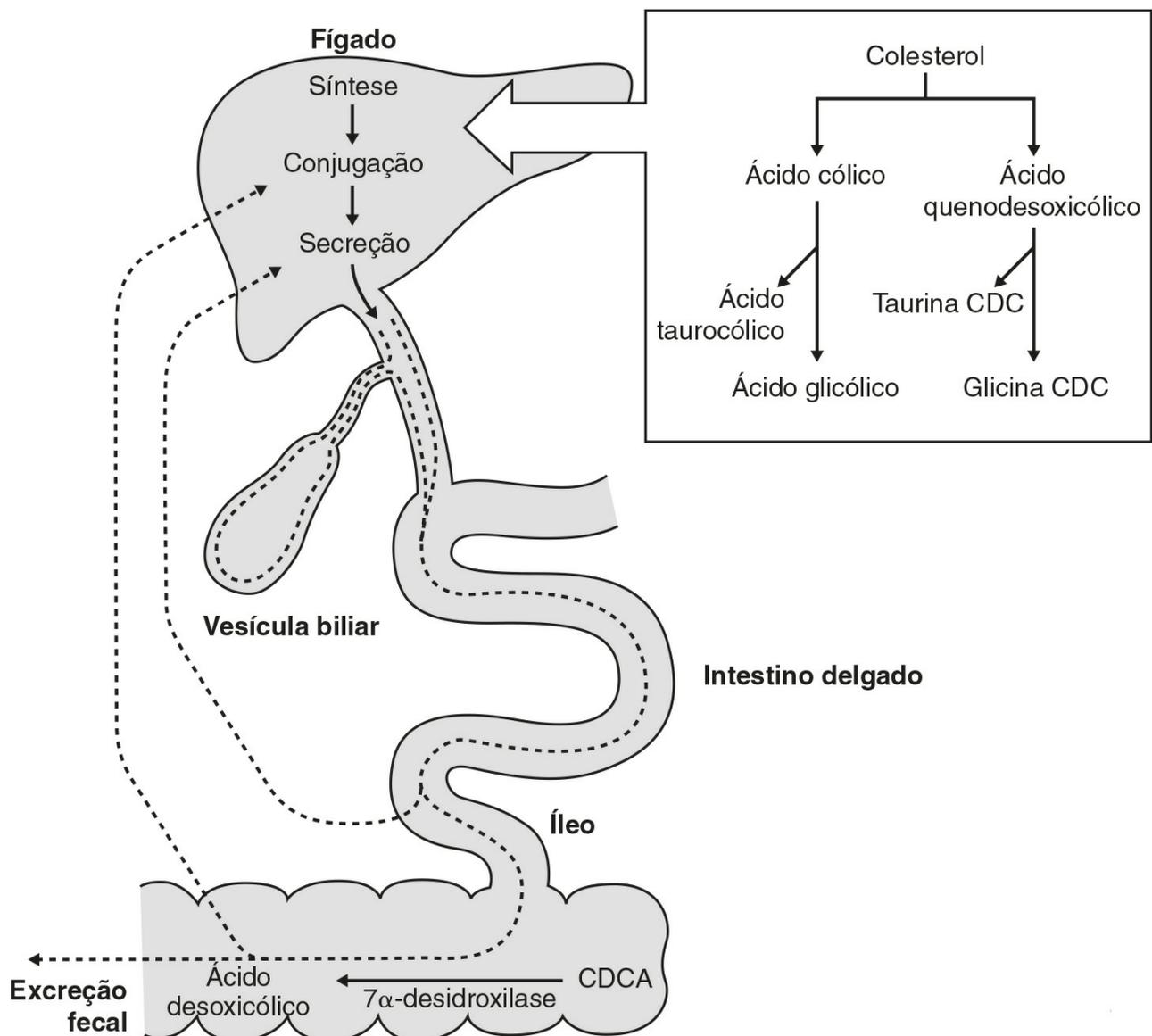


FIGURA 13.5 ■ Síntese e circulação êntero-hepática dos ácidos biliares.

TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA

Os testes de função hepática têm quatro potenciais aplicações.

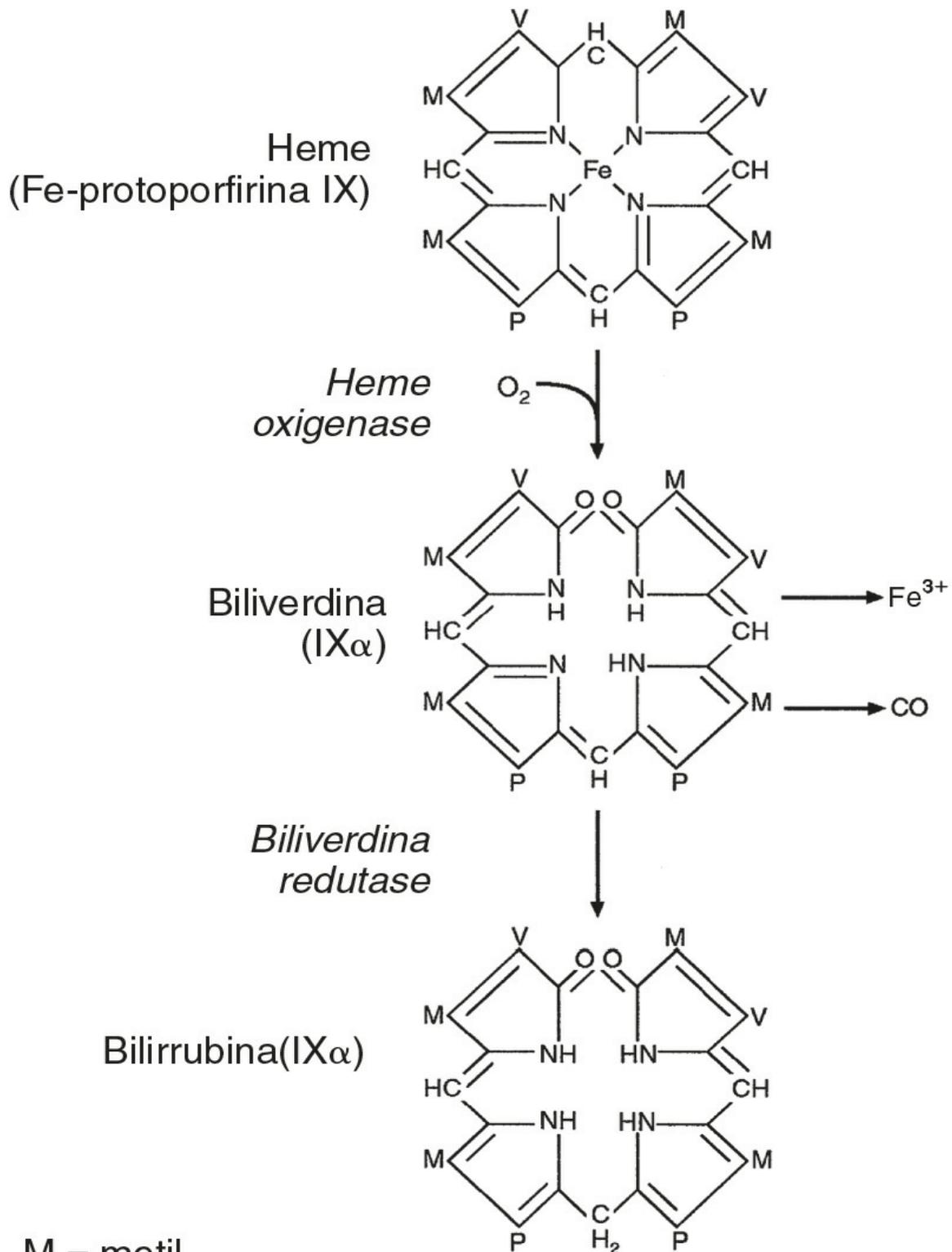
1. **Como um auxílio para estabelecer se um indivíduo tem doença hepática.** De fato, estão sendo usados para responder a uma pergunta, “Há alguma evidência de *dano* ou *disfunção* hepática”?
2. **Como um auxílio para fazer um diagnóstico específico.** Embora os testes funcionais sejam claramente distintos dos testes diagnósticos, ainda é razoável presumir que certos padrões de disfunção podem ser característicos de determinadas doenças.
3. **Para estabelecer a gravidade da disfunção ou do dano hepático depois de estabelecido um diagnóstico específico.** Isso é importante do ponto de vista do prognóstico, embora os “testes de função hepática” bioquímicos padrão nem sempre reflitam de maneira acurada a gravidade do dano tecidual.
4. **Para monitorar a progressão da doença e qualquer resposta à intervenção terapêutica.**

Dentro desse quadro, duas classes de testes serão consideradas. A primeira são os testes de função hepática padrão – um grupo de testes geralmente aplicados independentemente do diagnóstico suspeitado e aos quais se aplicam todas as advertências referentes à falta de uma verdadeira avaliação funcional. O segundo grupo inclui aqueles ensaios bioquímicos usados para a avaliação de doença hepática em situações específicas, por exemplo α_1 -antitripsina na suspeita de deficiência dessa proteína e α -fetoproteína na suspeita de câncer hepático primário (câncer hepatocelular). Os últimos são descritos brevemente aqui, em benefício da integridade, e em mais detalhes no próximo capítulo no contexto de sua aplicação diagnóstica. Normalmente, considera-se a inclusão, nos testes de função hepática padrão, das concentrações plasmáticas de bilirrubina total, as atividades no plasma de certas enzimas (particularmente alanina e/ou aspartato aminotransferases, fosfatase alcalina e γ -glutamilttransferase), bem como as concentrações de proteína plasmática total, albumina e globulina. O tempo de protrombina (discutido adiante) também fornece informações úteis sobre a capacidade sintética do fígado em curto prazo, por ser uma medida funcional das concentrações do fator VII (entre outros) e esse fator de coagulação tem meia-vida curta no plasma (a seguir). Estima-se que esse grupo de testes atribuirá corretamente os pacientes a uma categoria da doença hepática/não hepática em cerca de 75% dos casos.

Metabolismo da bilirrubina e do pigmento biliar.

Embora a bilirrubina seja caracterizada como um produto metabólico não tóxico de uma via metabólica relativamente menor, a acentuada elevação de suas concentrações plasmáticas induz ao sinal alarmante de icterícia e, normalmente, sugere a presença de doenças de base hepáticas ou do trato biliar que podem variar de triviais a fatais, especialmente em neonatos (a seguir). A interpretação precisa dos testes laboratoriais associados ao metabolismo do pigmento biliar no indivíduo icterico requer a clara compreensão da fisiologia e bioquímica dos pigmentos biliares. A maior parte da bilirrubina é derivada da decomposição de heme, que deriva das hemácias senescentes (Fig. 13.6). Uma porção muito menor provém de outras hemoproteínas, como catalase, mioglobina e citocromos. Uma fração ainda menor provém da “eritropoese ineficaz”, embora isto possa representar uma fonte significativa de bilirrubina em condições hematológicas, como talassemia e anemia perniciosa. A etapa inicial limitadora de velocidade é a oxidação da heme para biliverdina pela heme oxigenase; isto é seguido pela redução (catalisada pela biliverdina redutase) para bilirrubina, com produção de uma quantidade equimolar de monóxido de carbono e ferro férrico (Fe^{3+}). Essas reações ocorrem nos macrófagos do sistema reticuloendotelial, predominantemente no fígado, no baço e na medula óssea. A resultante bilirrubina “não conjugada” é fortemente ligada à albumina na razão molar de 1:1, mas são recrutados locais adicionais de ligação de menos afinidade nos estados hiperbilirrubinêmicos. Esta ligação limita a captação extra-hepática da bilirrubina potencialmente tóxica não conjugada e facilita o transporte para o fígado. Outras moléculas, como a tiroxina e certos fármacos, podem competir por locais de ligação de albumina e, desse modo, deslocar a bilirrubina, embora a relevância clínica desse deslocamento seja limitada, exceto possivelmente em neonatos.

Proteínas heme hepáticas (15%) Hemácias eficazes (80%) Eritropoese ineficaz (5%)



M = metil
P = propionil
V = vinil

FIGURA 13.6 ■ Formação de bilirrubina.

A bilirrubina, fortemente ligada à albumina, é ativamente transportada através da membrana sinusoidal do hepatócito e se liga à ligandina (glutathione transferase B). Em seguida, é conjugada com ácido glicurônico pela ação da uridina difosfato (UDP)-glicuronosiltransferase (glicuronil transferase) para formar mono e diglicuronídeos e se tornando então hidrossolúvel (Fig. 13.7). A bilirrubina glicuronidada é secretada via um mecanismo de transporte ativo nos canalículos biliares e dali chega ao intestino. Os componentes dessa via de transporte foram identificados como produtos de genes codificadores de proteínas (MRPs) de multirresistência a drogas (MDR) e proteínas associadas à MDR. A proteína MDR3 é conhecida por transportar fosfatidilcolina para sais biliares da chaperona, enquanto a MRP2 bombeia os compostos glicuronidados, ou seja, a bilirrubina conjugada assim como os ânions orgânicos. A secreção é provavelmente limitadora da velocidade no transporte geral de bilirrubina do plasma para a bile. No intestino, alguma bilirrubina é desconjugada pelas glicuronidases bacterianas e (sendo novamente lipossolúvel) é reabsorvida, porém a maior parte é oxidada para urobilinogênio, que é ainda mais metabolizado para outros pigmentos, particularmente a estercobilina, e excretado (Fig. 13.8). Uma pequena quantidade de urobilinogênio é reabsorvida e passa para a circulação êntero-hepática. A bilirrubina conjugada também circula ligada à albumina, mas com baixa afinidade, de tal forma que a fração não ligada pode ser filtrada pelos glomérulos e excretada pelos rins, dando origem a uma urina pigmentada. Uma pequena fração é reabsorvida pelos túbulos renais.

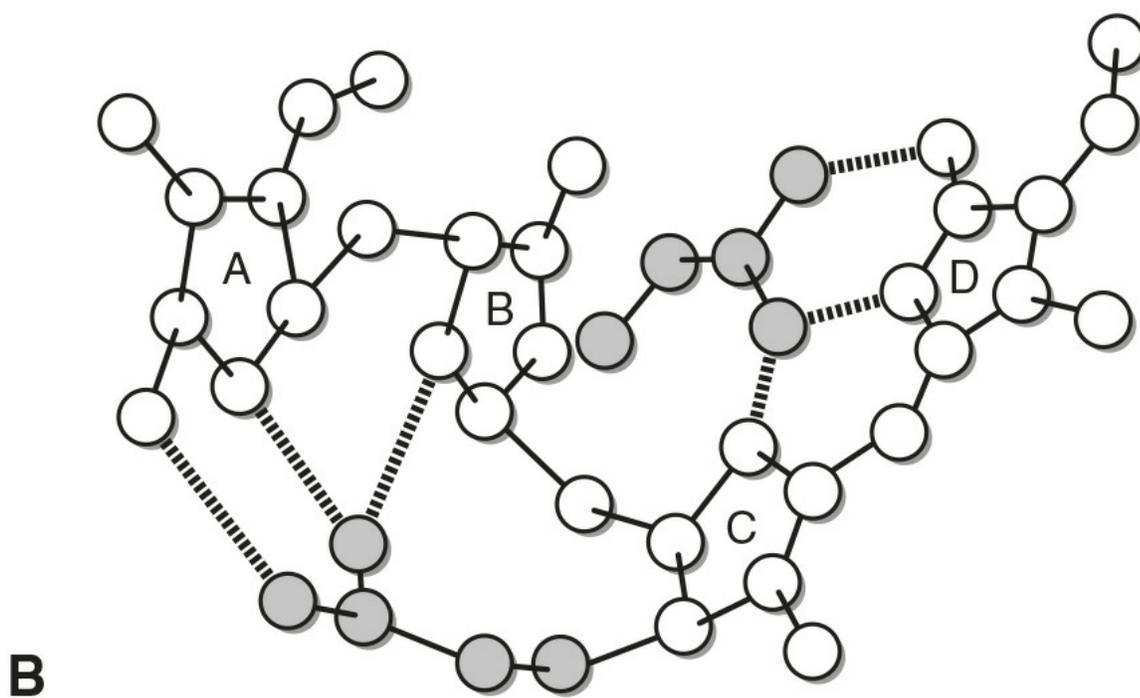
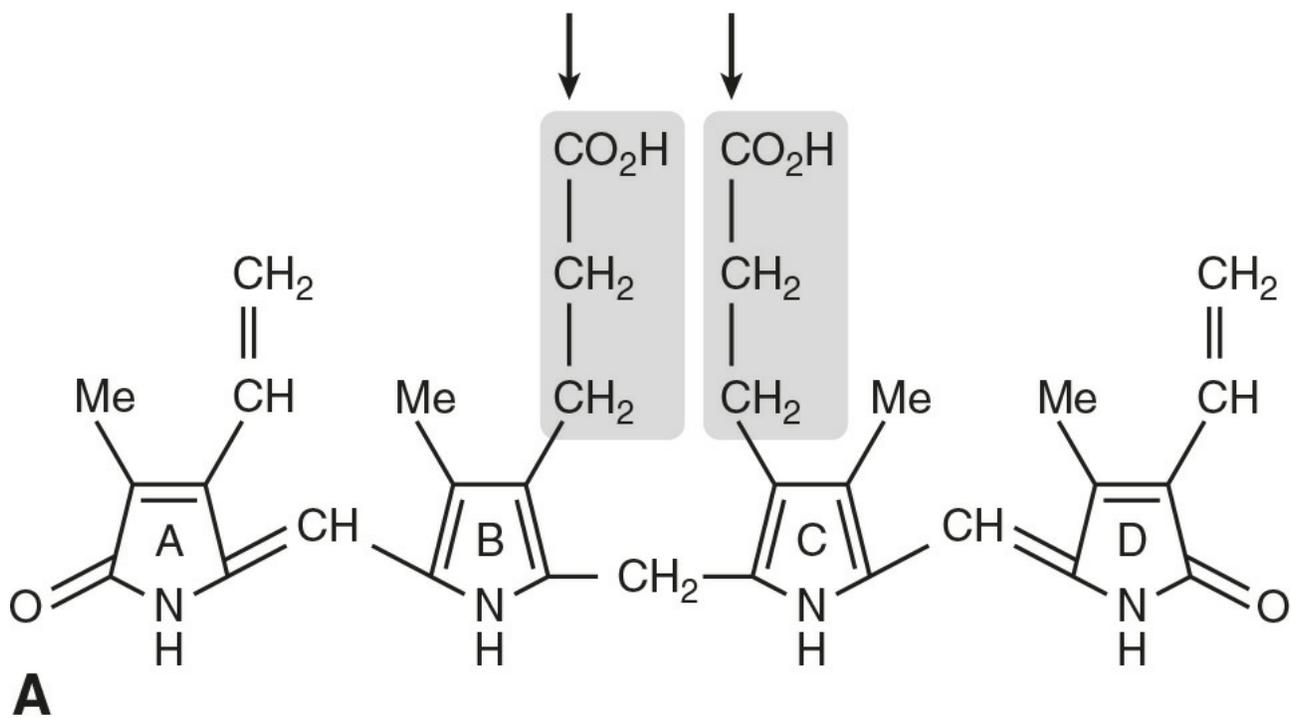


FIGURA 13.7 ■ **(A)** A estrutura desdobrada da bilirrubina mostrando o local de conjugação de ácido glicurônico (*setas*), que quebra a ligação de hidrogênio e o resultado é que a molécula se torna solúvel. **(B)** A estrutura desdobrada mostrando a extensa ligação de hidrogênio.

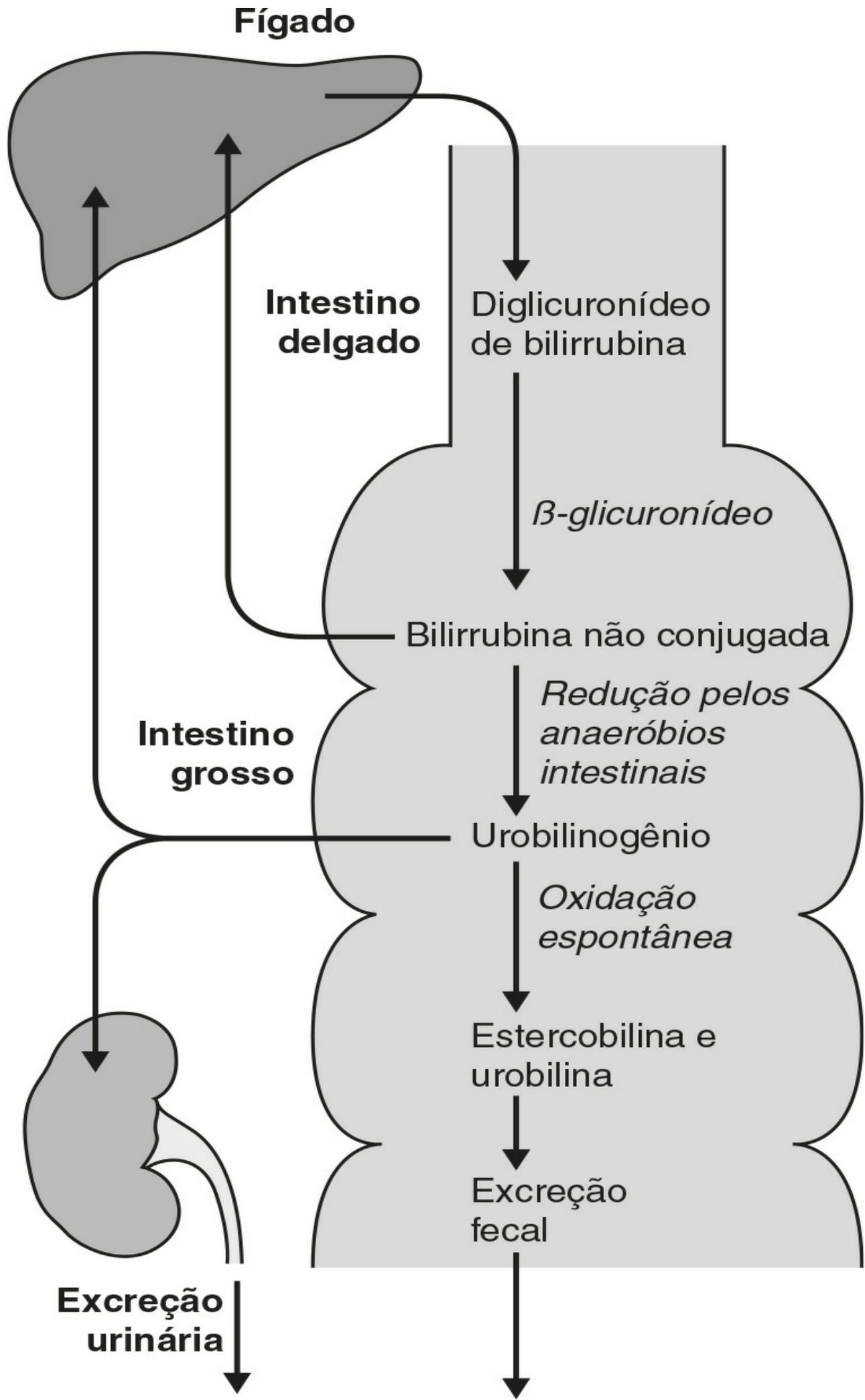


FIGURA 13.8 ■ Circulação êntero-hepática de bilirrubina e urobilinogênio.

O significado de hiperbilirrubinemia

Menos de 500 mg de bilirrubina são produzidos a cada dia, mas o fígado normal pode conjugar até 1.500 mg/dia. Essa grande reserva funcional é uma razão para que as concentrações plasmáticas de bilirrubina sejam um teste insensível para a doença hepática, uma vez que começam a surgir só depois de ter ocorrido significativo dano hepático. Em mais de 95% da população adulta aparentemente saudável, as concentrações plasmáticas de bilirrubina são menores do que 25 $\mu\text{mol/L}$ e isso pode ser considerado o limite superior da variação de referência (Fig. 13.9). Está praticamente toda não conjugada. A icterícia pode ser detectada por observadores experientes quando as concentrações plasmáticas excedem 50 $\mu\text{mol/L}$ e, quando se elevam acima de 100 $\mu\text{mol/L}$, ela será aparente aos observadores leigos.

População (%)

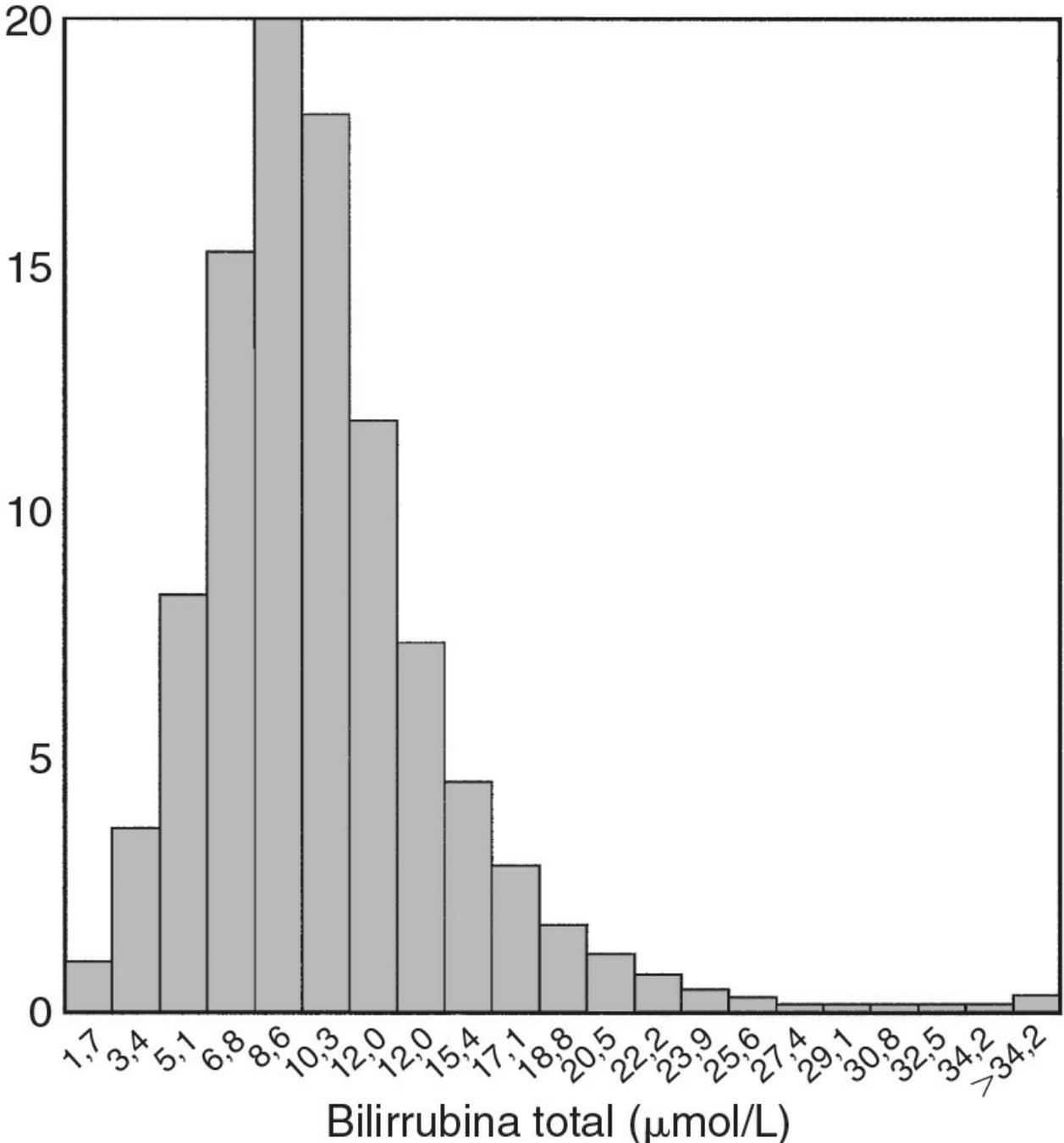


FIGURA 13.9 ■ Distribuição das concentrações séricas de bilirrubina em 18.454 homens aparentemente saudáveis. (De Bailey A, Robinson D, Dawson M 1977 Does Gilbert's disease exist? Lancet i:931-933, com permissão).

As concentrações absolutas de bilirrubina plasmática são de pouco auxílio no estabelecimento de um diagnóstico. Sua medição, porém, é importante no monitoramento do progresso de doenças como a cirrose biliar primária, na qual as alterações têm significado prognóstico (p. 252), icterícia neonatal (no que se refere à necessidade de exsanguineotransfusão), para avaliar a resposta ao tratamento (tal como o alívio cirúrgico da obstrução do ducto biliar) e para detectar uma hiperbilirrubinemia suspeitada, mas que não é clinicamente aparente. Além disso, as concentrações absolutas de bilirrubina são importantes na prescrição da dose correta de certos agentes citotóxicos, especialmente se forem normalmente excretados na bile. Por exemplo, em pacientes tratados com doxorrubicina para doença hepática maligna, a dose deve ser diminuída na presença de hiperbilirrubinemia para evitar mielossupressão induzida por fármacos. As mais altas concentrações de bilirrubina (que algumas vezes chegam a 1.000 $\mu\text{mol/L}$) são vistas quando a hiperbilirrubinemia conjugada de qualquer causa é complicada por insuficiência renal.

Testes para quantificação da bilirrubina e suas frações conjugadas e não conjugadas

Os métodos atuais para a determinação de bilirrubina plasmática baseiam-se no acoplamento diazo dos pigmentos descritos primeiramente por Ehrlich em 1883. São formadas duas moléculas de azodipirrol, que podem ser medidas espectrofotometricamente, por cada molécula de bilirrubina. Em 1916, van den Berg e Muller notaram que a bilirrubina dos pacientes com icterícia obstrutiva reagia “diretamente”, enquanto a bilirrubina dos pacientes com icterícia hemolítica reagia “indiretamente”, ou seja, era necessário um acelerador como o álcool. O pigmento reagente direto foi identificado posteriormente como bilirrubina conjugada (CB) e o pigmento reagente indireto como bilirrubina não conjugada (UCB).

Embora se tenha descoberto que sua distinção é clinicamente útil, logo se tornou aparente que não existe, de fato, uma relação precisa entre bilirrubina que reage indiretamente e UCB, e entre bilirrubina que reage diretamente e CB, respectivamente. Em particular, medições diretas superestimam a CB em baixas concentrações e a subestimam em altas concentrações. Para superar essas limitações, foi desenvolvido o método de metanólise alcalina. Os conjugados de bilirrubina mono e diglucuronídeos são convertidos em correspondentes ésteres mono e dimetilico pelo tratamento com metanol alcalino. A bilirrubina não conjugada não é afetada pela reação e é extraída do clorofórmio com os derivados de éster metílico. Os pigmentos podem, então, ser separados e quantificados por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Essa abordagem mostra que a CB é praticamente indetectável no plasma de sujeitos saudáveis ou de pacientes com síndrome de Gilbert. Técnicas que permitem uma estimativa precisa das duas frações em baixas concentrações de bilirrubina podem-se tornar disponíveis rotineiramente, e a detecção de CB pode, então, se tornar o teste mais específico e sensível da função hepatobiliar. A bilirrubina ligada à albumina (bilialbumina, bilirrubina delta), provavelmente de forma covalente, é uma terceira forma de bilirrubina. Pode responder por até 90% da bilirrubina total tanto na icterícia hepatocelular quanto na colestática, ainda que sejam necessários tanto uma excreção prejudicada quanto um mecanismo intacto de conjugação para a sua formação. Ela não é detectável em sujeitos saudáveis ou pacientes com hiperbilirrubinemias não conjugadas, incluindo a síndrome de Gilbert. É esta forma de bilirrubina que persiste no plasma dos pacientes que se recuperam de icterícia depois que a bilirrubina deixa de ser detectável na urina. O mecanismo preciso pelo qual ocorre a icterícia em pacientes com disfunção hepática grave por tempo prolongado ainda não está firmemente estabelecido. Estão presentes tanto a bilirrubina conjugada quanto a não conjugada, mas a primeira predomina. Clinicamente, a maioria dos pacientes mantém a capacidade de conjugar a bilirrubina, mas tem urina pigmentada, contendo bilirrubina. É provável que a bilirrubina conjugada reflua retrogradamente através dos polos sinusoidais dos hepatócitos porque a excreção via membrana canalicular biliar se torna limitadora da taxa no fígado gravemente danificado. O extravasamento de canalículos danificados pela via paracelular também pode ocorrer.

Atividades enzimáticas no plasma

Como se notou anteriormente, as enzimas usadas como testes hepáticos têm pouca ou nenhuma função fisiológica no plasma, mas são marcadores empíricos de algum tipo de dano hepático.

Fosfatase alcalina

O termo fosfatase alcalina (ALP, do inglês *alkaline phosphatase*) descreve um grupo de enzimas que hidrolisam ésteres de fosfato no pH alcalino, apesar de não ser conhecido o substrato fisiológico dentro do corpo. A fosfatase alcalina está presente em vários tecidos, mas o componente plasmático compreende, principalmente, as contribuições do fígado, do osso, do intestino e (durante a gravidez) da placenta. Existem duas isoenzimas derivadas do fígado. Uma deriva do hepatócito e a outra da superfície exterior da membrana canalicular biliar. Essa segunda provavelmente entra na corrente sanguínea pela via paracelular (Fig. 13.3), embora, na presença de obstrução, ela seja distribuída por todo o citoplasma e possa entrar no plasma

vinda diretamente do outro lado da membrana plasmática. A função da ALP hepática é desconhecida, mas pode estar envolvida no transporte dos ácidos biliares dentro da bile.

A atividade da ALP plasmática é maior quando há qualquer forma de obstrução ao trato biliar, seja ela mecânica ou de outra origem. Foi demonstrado nos anos 1960 que a hipótese original de que isto se devia à falha da depuração pelo fígado obstruído era falsa. Descobriu-se que a depuração da ALP não é dependente de um sistema biliar patente e que, durante a colestase, somente a atividade da ALP hepática aumenta, mas não as das isoenzimas ósseas e intestinais. Estudos subsequentes demonstraram que esse aumento provém da síntese *de novo* da fosfatase alcalina, e é possível demonstrar em modelos de ratos que isto decorre da tradução aumentada do mRNA da ALP e não de aumento da transcrição. A atividade é definitivamente de origem biliar, e a elevação pode ser inibida por bloqueio da síntese de RNA. A obstrução do trato biliar por si só não é suficiente para dar origem a uma atividade plasmática maior da ALP hepática; aparentemente também são necessárias altas concentrações de ácidos biliares, talvez para solubilizar a ALP ligada à membrana canalicular.

Em doenças colestáticas decorrentes de obstrução do trato biliar, o local da obstrução pode estar em qualquer nível, desde um nível alto nos pequenos ductos biliares intra-hepáticos (p. ex., na cirrose biliar primária) até um nível baixo no ducto biliar comum (p. ex., no caso de cálculos biliares). A elevação da atividade da ALP geralmente antecede o início da icterícia clínica e, naquelas situações em que o alívio cirúrgico é possível, o retorno da bilirrubina plasmática para a variação de referência em geral precede o da ALP. Em um paciente com sintomas de dor sobre o fígado, uma elevada atividade da ALP na presença de concentrações plasmáticas normais de bilirrubina é fortemente sugestiva de uma lesão hepática expansiva, por exemplo um tumor intra-hepático ou um distúrbio infiltrativo.

Superando a falta de especificidade tecidual. Os aumentos da atividade da ALP plasmática não são específicos da doença hepática. Modestos aumentos ocorrem na gravidez, durante períodos de rápido crescimento ósseo na infância e adolescência, e por causa de doença em outros locais, particularmente doença óssea na qual há maior atividade osteoblástica. Embora a doença óssea (osteodistrofia hepática) possa ser uma complicação da doença hepática colestática de longa duração, a forma predominante é a osteoporose, e não a osteomalacia, e a atividade aumentada da ALP não se deve à doença óssea coexistente.

A especificidade do teste pode ser aumentada medindo-se as isoenzimas específicas da ALP. Os estudos iniciais usaram eletroforese em gel de amido ou poliacrilamida na amostra sérica seguida de coloração específica dos géis para ALP; atualmente, a eletroforese em gel agarose é usada com mais frequência. No soro normal, duas ou três bandas distintas em geral podem ser identificadas, correspondendo às isoenzimas da ALP hepática, óssea e intestinal. A banda hepática move-se mais rapidamente na direção do ânodo, com uma banda óssea mais difusa estritamente atrás. Quando presente, a banda intestinal situa-se atrás da banda óssea. Bandas adicionais são vistas durante a gravidez (a mesma isoenzima também é detectada ocasionalmente em pacientes com malignidade, e é conhecida como a isoenzima de Regan). Em sujeitos com carcinoma hepatocelular, ocasionalmente há uma banda adicional, contínua. A técnica é semiquantitativa, mas, em geral, é óbvio visualmente qual das isoenzimas é a responsável pela maior atividade total.

Uma abordagem alternativa é a repetição do ensaio padrão de ALP após primeiramente aquecer o soro a 56°C por 15 minutos. As isoenzimas hepáticas e ósseas são sensíveis a esse tratamento, e se o aumento da atividade total se dever a uma destas, ela será reduzida em cerca de 40 ou 15% do valor original, respectivamente. A atividade da isoenzima placentária permanece não afetada com o aquecimento. Esse método não é tão discriminatório quanto à separação eletroforética das isoenzimas, porém é mais fácil de realizar e pode ser usado como um guia aproximado.

Na prática, porém, quando há dúvida sobre a origem da maior atividade plasmática da ALP, costuma-se examinar os resultados em relação a outras enzimas, pois as elevações em suas atividades são mais específicas do fígado. Assim, se a γ -glutamilttransferase (γ GT, a seguir) também estiver elevada, pode-se inferir que o aumento da atividade da ALP é provavelmente de origem hepática. Em algumas situações, a elevação da atividade da ALP, aparentemente com especificidade hepática, pode ser vista em pacientes sem doença hepática manifesta, particularmente naqueles com linfoma de Hodgkin e algumas infecções.

Uma situação específica na qual a análise da isoenzima é de particular benefício é nos pacientes com hiperfosfatemia transitória benigna (Fig. 13.10). Identificada primeiramente em crianças, agora é também reconhecida em adultos. A atividade sérica da ALP é tipicamente acima de 1.000 U/L, com atividades plasmáticas normais das aminotransferases e γ GT. Geralmente está associada a infecção recente ou intercorrente, muitas vezes do trato gastrointestinal. Acredita-se que o mecanismo seja a remoção de resíduos ácido siálico da ALP circulante pela endotoxina bacteriana ou outras substâncias liberadas pelo organismo infectante. Isso altera o reconhecimento da ALP pelos receptores de depuração, prolongando sua meia-vida na circulação. O padrão da isoenzima é característico, mostrando a presença de duas bandas para cada uma das isoformas do fígado e osso. O tratamento da amostra com neuraminidase, que remove ácidos siálicos terminais das cadeias laterais de carboidrato de ALP, resulta em um padrão idêntico ao visto na amostra normal tratada com neuraminidase. A

importância de reconhecer a hiperfosfataseemia transitória benigna é que investigações invasivas, como a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, são desnecessárias.

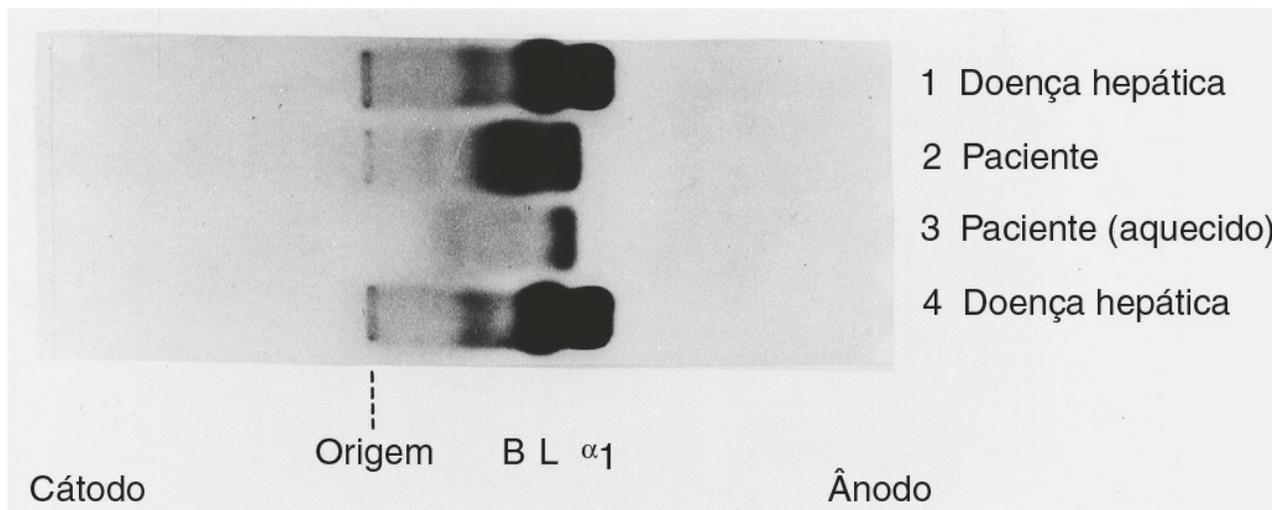


FIGURA 13.10 ■ Isoenzimas da fosfatase alcalina na hiperfosfataseemia transitória benigna. Separação das plasmas isoenzimas da ALP na membrana de acetato celulose. As posições do osso (B), fígado (L) e isoenzimas (α_1) biliares estão indicadas. O padrão eletroforético e a estabilidade ao calor da hiperfosfataseemia transitória estão ilustrados nos tópicos 2 e 3. (Cortesia do Dr. S. B. Rosalki.)

As aminotransferases

Essas enzimas, anteriormente designadas como “transaminases” (e ainda frequentemente chamadas assim), catalisam a transferência de um grupo amino de um α -aminoácido para um α -oxoácido. Esta é a sua função intracelular. O aumento de sua atividade plasmática é simplesmente um marcador de disfunção de hepatócito e, presumivelmente, não tem uma função útil. As medidas de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são as duas medidas realizadas de forma mais ampla para fins clínicos, pois ambas têm ampla distribuição tecidual. A aspartato aminotransferase é encontrada no fígado, no coração, no músculo esquelético, no rim, no cérebro, nos eritrócitos e no pulmão. A alanina aminotransferase tem uma distribuição tecidual similar, mas suas atividades são muito menores no tecido extra-hepático de modo que o aumento da ALT plasmática é mais específico da doença hepática. Em vista dessa ampla distribuição tecidual, não é surpreendente que aumentos das atividades sejam vistos em doença extra-hepática, como a rabdomiólise, na qual as enzimas são liberadas das células musculares danificadas. No entanto, a distinção entre o aumento das atividades da aminotransferase por doença hepática e aqueles decorrentes de dano ao músculo esquelético ou cardíaco em geral pode ser feita por medição da creatina cinase ou das troponinas específicas do coração, respectivamente.

O aumento das atividades plasmáticas dessas enzimas visto em pacientes com doença hepática presumivelmente se origina de hepatócitos necróticos ou danificados, embora a necrose verdadeira não seja um pré-requisito. Não se deve supor que o conteúdo enzimático dos hepatócitos em pacientes com doença hepática seja necessariamente o mesmo dos hepatócitos normais; em pacientes com doença hepática metastática, as concentrações enzimáticas do hepatócito podem estar várias vezes mais altas que o normal.

As aminotransferases são testes sensíveis de disfunção hepatocelular. Isto é particularmente bem demonstrado pela observação de que durante epidemias de hepatite viral, as atividades da aminotransferase podem estar acentuadamente elevadas em indivíduos assintomáticos com hepatite subclínica. Em termos gerais, a especificidade desse teste aumenta com a atividade enzimática. As atividades dez vezes acima do limite superior da variação de referência com mais frequência se devem a dano primário ao hepatócito, de modo que a patologia hepática será de alguma forma uma hepatite aguda (viral ou induzida por fármacos) ou crônica (como a autoimune). Ocasionalmente, a insuficiência cardíaca aguda ou o choque hipovolêmico pode causar atividades da AST dentro dessa variação, presumivelmente decorrente da combinação de pressão venosa hepática, baixo débito cardíaco e hipóxia arterial. Excepcionalmente, essas atividades elevadas podem também ser encontradas na icterícia obstrutiva, particularmente quando há obstrução aguda do trato biliar ou quando sobrevivem colangite na obstrução do trato biliar.

Valores dez vezes abaixo do limite superior da variação de referência são inespecíficos e não pode ser extraída qualquer inferência etiológica. É importante notar que a atividade plasmática de ALT ou AST dentro da variação de referência não exclui necessariamente um dano hepatocelular significativo, conforme histologicamente avaliado em algumas formas de doença hepática crônica (p. ex., hepatite autoimune). Em vários distúrbios hepáticos, pode-se obter mais discriminação por meio da consideração das atividades das aminotransferases em relação à ALP ou entre si. Em geral, quanto maior a razão

AST/ALP, mais provável será que a condição de base seja alguma forma de hepatite. Por outro lado, quanto menor for essa razão, mais indicativa ela será de um distúrbio colestatático. A atividade plasmática da ALT tende a estar apenas modestamente elevada em pacientes com hepatite alcoólica, comparada com as outras formas de hepatite, enquanto a atividade da AST em geral está acentuadamente mais elevada. Assim, uma razão AST/ALT de > 2 , em um paciente que, com base clínica, pareça ter uma doença “hepatítica”, sugere fortemente que há envolvimento de álcool.

A isoenzima mitocondrial de AST (mAST). Existem duas formas de AST, uma citosólica e outra mitocondrial (mAST). A última é sintetizada sob o controle de DNA nuclear como um precursor (pre-mAST), o qual é rapidamente transferido através da membrana mitocondrial e depois convertido em mAST madura. A isoenzima mitocondrial de AST é responsável por cerca de 80% da atividade total de AST dentro das células hepáticas. Com o desenvolvimento de métodos imunquímicos para medição dessa enzima no soro, tem havido considerável interesse no uso da razão mAST/AST total como um marcador do consumo crônico de álcool. Apesar de estudos preliminares sugerirem que esse teste faz uma distinção adequada entre os sujeitos que consomem álcool em excesso e os saudáveis, independentemente da presença ou ausência de doença hepática, e se mostre elevado somente em associação ao abuso crônico, ele não foi adotado na prática laboratorial de rotina.

γ-Glutamiltransferase

Esta é uma enzima microsossomal responsável pela transferência de grupos glutamil dos peptídeos γ -glutamil para outros peptídeos ou aminoácidos. Pode estar envolvida no transporte de peptídeos através das membranas celulares como os peptídeos γ -glutamil. Embora tenha ampla distribuição na maioria dos órgãos corporais, exceto o músculo, a atividade plasmática é principalmente atribuível à isoenzima hepática. A γ -glutamiltransferase tem precária especificidade para a doença hepática e, especialmente em um paciente com icterícia, ela pouco acrescenta às informações obtidas por medição de AST e ALP. No entanto, sua medição pode ser útil em duas circunstâncias em particular. Primeiro, quando a origem de uma elevada ALP sérica é incerta, a concomitante elevação da γ GT sugere que a ALP seja de origem hepática. A segunda relaciona-se à área controversa da relação da γ GT com o consumo crônico de álcool.

Os testes laboratoriais para alcoolismo crônico são discutidos no próximo capítulo. Aqui, tentamos resumir o que é aceito sobre γ GT e o consumo excessivo de álcool. Naqueles que consomem álcool em excesso e têm doença hepática crônica, a atividade plasmática absoluta de γ GT é maior do que naqueles sem doença hepática significativa, e há uma tendência a que as atividades permaneçam altas após a abstinência. Isso sugere que atividades plasmáticas elevadas da γ GT nesses indivíduos possam decorrer da indução da enzima pelo álcool e/ou por dano ao fígado. Em contraste, entre pacientes alcoólicos sem doença hepática, apenas cerca da metade terá γ GT elevada, e esta geralmente retornará ao normal após oito semanas de abstinência. A extensão do aumento da atividade da γ GT acima do normal não está diretamente relacionada à quantidade de álcool consumida ou à duração de seu consumo. É evidente pelo que foi anteriormente mencionado que a eficiência do uso de γ GT para triagem de populações para consumo excessivo de álcool será precária. Ocorrem resultados falso-positivos naqueles que tomam medicamentos indutores de enzima (incluindo alguns fitoterápicos), enquanto os falso-negativos ocorrem naqueles sem doença hepática. No entanto, o achado de uma γ GT marcadamente elevada (mais de cinco vezes o limite superior da variação de referência) oferece uma boa razão para inquirir diligentemente sobre possível abuso de álcool. A γ -glutamiltransferase continua a ser dos melhores testes laboratoriais simples de triagem e, dependendo da população estudada, sua sensibilidade é da ordem de 50% e a especificidade de cerca de 85%.

Glutathione S-transferase (GST)

As isoenzimas da GST estão envolvidas na detoxificação e conjugação de vários compostos eletrofilicos com glutathione. Como se notou anteriormente, a bilirrubina e os ácidos biliares se ligam fortemente à GST, que também está envolvida no metabolismo dos compostos endógenos, como algumas das prostaglandinas. Existem várias isoenzimas; praticamente toda a atividade plasmática da GST- α é de origem hepática e sua medição parece ser um teste sensível de dano hepatocelular agudo. Tem uma meia-vida no sangue de apenas cerca de 90 minutos e, portanto, é um marcador de resposta rápida de lesão hepática. Porém, os imunoenaios atualmente disponíveis não se prestam a uma triagem rotineira em larga escala e, assim, ela não é amplamente usada na prática clínica.

Proteínas plasmáticas

As concentrações de proteínas no plasma refletem o equilíbrio entre disponibilidade de seus precursores e suas taxas de síntese, liberação e depuração, e seus volumes de distribuição. Portanto, não é surpreendente que, em pacientes com doença hepática, as concentrações sejam muito variáveis. Medições de algumas proteínas plasmáticas (p. ex., albumina, proteínas de

coagulação) podem dar informações úteis sobre a função hepática geral; as medições de outras proteínas (p. ex., α_1 -antitripsina, ceruloplasmina) são usadas no diagnóstico de condições específicas que afetam o fígado.

Albumina

É a principal proteína no plasma e é sintetizada exclusivamente pelo fígado. O fígado produz cerca de 12 g de albumina por dia; do total de 300 g no corpo, cerca de 60% encontram-se no grupo extravascular e 40% no grupo intravascular. A meia-vida plasmática é de cerca de 21 dias. A albumina é responsável por manter a pressão oncótica plasmática e liga vários hormônios, ânions, fármacos e ácidos graxos. Não há dúvida de que à medida que a doença hepática crônica progride, as concentrações de albumina no plasma tendem a cair e, nesse contexto, ela é um importante fator prognóstico (p. 252). No entanto, não se deve supor que as concentrações plasmáticas de albumina sejam simplesmente um indicador de função sintética hepática.

A taxa de síntese da albumina hepática cai em face de uma ingestão inadequada de proteína. Esta é uma ocorrência frequente em pacientes com doença hepática avançada, e particularmente naqueles nos quais o excessivo consumo de álcool está implicado. Porém, mesmo que haja queda da taxa de síntese, as concentrações plasmáticas podem permanecer dentro da variação de referência por causa de uma redução compensatória na taxa de degradação. Além disso, pode ocorrer hipoalbuminemia em face de taxas normais, ou até aumentadas, de síntese quando a proteína “extravasa” para dentro da linfa, da ascite ou então para o compartimento extravascular. A hipoalbuminemia pode também ser resultante da perda renal de albumina na síndrome nefrótica, perda no trato gastrointestinal no caso de enteropatia perdedora de proteína ou perda através da pele em pacientes queimados.

Tempo de protrombina e fatores de coagulação

O tempo de protrombina (TP) é um teste que se tornou amplamente utilizado em hepatologia. O tempo de protrombina rápido de uma só etapa mede a taxa em que a protrombina é convertida em trombina na presença de tromboplastina, cálcio, fibrinogênio e outros fatores de coagulação (V, VII e X). Por sua vez, a trombina leva à conversão do fibrinogênio em fibrina. A protrombina e os fatores VII, IX e X necessitam todos de vitamina K para se tornarem ativos. No Reino Unido, o uso de TP em grande parte foi substituído pelo da relação normalizada internacional (INR). Esta é derivada dividindo-se o TP do paciente por aquele do sujeito controle. Assim, indivíduos saudáveis terão uma INR de 1 (<1,2 é o valor normal aceito), enquanto um paciente com um TP de 120 s, quando no controle este é de 12 s, teria uma INR de 10 (Cap. 26).

Há duas razões para que os pacientes com doença hepática tenham um TP prolongado, cada qual com diferentes implicações diagnósticas. Primeiro, o fígado pode estar tão danificado que é incapaz de sintetizar adequadamente os fatores de coagulação que necessitam de vitamina K para sua ativação. A meia-vida do fator VII é de cerca de 6 horas, de modo que uma INR prolongada é um indicador confiável da presença de insuficiência hepática aguda causada por uma agressão recente e esmagadora ao fígado. Segundo, uma vez que a vitamina K é lipossolúvel, ela pode-se encontrar deficiente devido à absorção prejudicada de gordura quando há icterícia obstrutiva. A última situação é remediável com a administração parenteral de vitamina K. Assim, o retorno da INR à variação normal dentro de 18 horas pode ser considerado uma evidência de icterícia obstrutiva, enquanto a falha em responder sugere grave doença parenquimal.

As concentrações de fator V estão se tornando um teste de uso amplo na avaliação da gravidade da insuficiência hepática aguda, particularmente na Europa continental; baixas concentrações de fator V estão associadas a mau prognóstico.

α -Fetoproteína

Em circunstâncias normais, a síntese dessa proteína, o equivalente fetal de albumina, praticamente cessa logo após o nascimento. Contudo, a proteína é sintetizada em grandes quantidades (e se torna detectável no plasma) em cerca de 70% dos pacientes com carcinoma hepatocelular, e em graus menores em certos outros tumores e doenças hepáticas benignas (Cap. 42).

α_1 -Antitripsina

Esta proteína é a principal α_1 -globulina e é responsável por 90% da capacidade inibitória triptica do plasma. A deficiência de α_1 -antitripsina é uma importante causa de doença hepática crônica em crianças (Cap. 14) e, com menos frequência, de doença hepática crônica com apresentação na vida adulta.

Transferrina

Transferrina é a principal proteína ligante de ferro circulante, e suas concentrações correlacionam-se com a capacidade de ligação total do ferro do plasma. Em estados de sobrecarga de ferro, como na hemocromatose hereditária (Cap. 14), as concentrações estão modestamente reduzidas, mas a saturação é de 55 a 100%, comparada com a variação de referência de 30

a 40%. A transferrina plasmática também foi sugerida como um indicador geral mais apropriado da síntese de proteína pelo fígado em vista de sua meia-vida mais curta, em comparação com a albumina.

A transferrina é uma glicoproteína que existe na circulação em várias formas, contendo até seis resíduos de ácido siálico terminal em suas cadeias laterais de carboidrato. Em indivíduos saudáveis, predominam as formas trissialo, tetrassialo e pentassialo. Aparentemente, o álcool inibe a glicosilação de várias glicoproteínas, incluindo a transferrina, e em sujeitos que consomem excessivas quantidades de álcool, a transferrina plasmática muitas vezes não possui até quatro desses resíduos de ácido siálico, resultando em assialo e dissialotransferrinas, que são agora coletivamente denominadas transferrina deficiente em carboidrato (CDT). O consumo acima de 80 gramas de álcool por dia leva ao aumento das concentrações plasmáticas de CDT, independentemente de qualquer doença hepática subjacente. Isto retorna as concentrações ao normal dentro de duas semanas de abstinência. A medição da transferrina deficiente em carboidrato foi proposta como um marcador do consumo alcoólico excessivo, apesar de não ter um uso difundido; a sensibilidade é de aproximadamente 80% e especificidade um pouco maior, mas os resultados não refletem a natureza ou a gravidade de qualquer doença hepática (Cap. 14).

Ceruloplasmina

Esta proteína, a principal proteína plasmática a conter cobre, tem atividade de oxidase incluindo a atividade da ferroxidase essencial para a oxidação de Fe(II) para Fe(III). Consiste em uma cadeia única de polipeptídeos contendo seis átomos de cobre, porém ocorre um mínimo *turnover* de cobre, sugerindo que ela não age como um transportador de cobre da mesma forma que a transferrina é um transportador de ferro circulante. No contexto da doença hepática, ela tem um papel importante no diagnóstico de doença de Wilson, uma vez que está praticamente ausente do plasma nessa condição.

Reagentes de fase aguda

Em resposta ao dano tecidual, ocorre maior síntese hepática de várias proteínas plasmáticas, notavelmente da proteína C reativa, α_1 -antitripsina, antitripsina, fibrinogênio e ceruloplasmina. Estas são parte integrante da resposta inflamatória, que é descrita em mais detalhes no [Capítulo 30](#).

Imunoglobulinas

A medição das imunoglobulinas é útil no diagnóstico de vários distúrbios hepáticos e para o monitoramento da resposta à terapia em alguns outros. Elevadas concentrações plasmáticas geralmente indicam um processo inflamatório subjacente. Pode ser obtida uma indicação da elevação nas imunoglobulinas subtraindo-se as concentrações plasmáticas de albumina das concentrações de proteína total. Isto resulta em uma medida aproximada da fração de globulina total, da qual as imunoglobulinas são o principal componente. As concentrações dos tipos individuais de imunoglobulina (IgG, IgA, IgM) podem, então, ser determinadas por várias técnicas. Isto pode produzir informações úteis, porque diferentes distúrbios hepáticos estão associados a elevações seletivas nas concentrações dos três tipos de imunoglobulina. Assim, a fração de IgG em geral está marcadamente elevada na hepatite autoimune, a de IgM na cirrose biliar primária e a de IgA na doença hepática alcoólica. A medição repetida das concentrações de IgG também é útil no monitoramento da resposta à terapia na hepatite autoimune. Este tópico é discutido em mais detalhes no [Capítulo 30](#).

Ácidos biliares

Em indivíduos saudáveis, as concentrações de ácidos biliares plasmáticos (PBAs) são determinadas pela diferença entre a quantidade absorvida do intestino e aquela absorvida pelo fígado. A última é bastante constante e, normalmente, é a quantidade absorvida do intestino que determina as concentrações plasmáticas. Sob condições patológicas, o fluxo sanguíneo hepático e a depuração se tornam os fatores determinantes. Nessa situação, a medição de PBA pode ser considerada como um teste de depuração endógeno. Acredita-se que o acúmulo dos ácidos biliares na pele esteja associado ao desenvolvimento do prurido, que é uma característica relativamente comum da doença hepática colestática.

A medição dos ácidos biliares plasmáticos totais usando ensaios enzimáticos simples automatizados provou ser valiosa para o diagnóstico e monitoramento da colestase intra-hepática da gravidez. A medição de PBA total também é usada na investigação de prurido em crianças e adultos com doença hepática colestática, embora a interferência no ensaio de ácido ursodesoxicólico, que pode ser usado no tratamento dessas condições, tenha limitado sua aplicação. A análise fracionada de ácido biliar com o uso de cromatografia líquida de alto desempenho e espectrometria de massa é necessária para o diagnóstico dos raros erros inatos do metabolismo do ácido biliar (p. ex., deficiência de oxosteróide 5β -redutase e defeitos de amidação). O papel dos ácidos biliares no metabolismo de carboidrato e lipídio é atualmente tema de considerável interesse.

Avaliação quantitativa da função hepática

A extensão muito limitada em que os testes hepáticos padrão produzem qualquer medição quantitativa da função hepática já foi discutida. Para superar essas deficiências, vários testes que medem a eficácia da depuração hepática de certos compostos, exógenos ou endógenos, foram investigados nos últimos 20 a 30 anos. Até o momento, nenhum entrou na prática clínica de rotina. A principal razão é que requerem a administração da substância do teste e depois a subsequente coleta de sangue ou outros fluidos corporais, algumas vezes por um período prolongado. Apesar de alguma simplificação desses testes, a informação obtida raramente é vista como uma justificativa para o gasto de tempo e esforço que requerem.

No entanto, com o advento do transplante de fígado como uma opção terapêutica realista em muitas formas da doença hepática, está se tornando cada vez mais importante a obtenção de prognósticos mais precisos baseados na avaliação correta da função hepática. Além disso, muitas doenças hepáticas são de tal cronicidade que um teste capaz de avaliar de forma confiável a eficácia de novos medicamentos, no que se refere à sua capacidade de melhorar a função hepática, proporcionaria um avanço real na conduta clínica para essas condições.

Base farmacológica e requisitos práticos dos testes de depuração

O conceito de “depuração” como um teste de função hepática é análogo ao do uso mais familiar da depuração como um índice da função renal. A substância escolhida deve ser atóxica, exclusivamente eliminada pelo fígado e facilmente mensurável. O princípio desses testes é como segue:

$$\text{depuração} = \frac{\text{remoção hepática}}{\text{concentração plasmática arterial}}$$

$$\text{remoção hepática} = \text{fluxo plasmático} \times (\text{concentração arterial} - \text{concentração plasmática venosa hepática})$$

Assim:

$$\text{depuração} = \frac{\text{fluxo plasmático} \times (\text{concentração arterial} - \text{concentração plasmática venosa hepática})}{\text{concentração plasmática arterial}}$$

Assim, a depuração é uma função do fluxo plasmático (e conseqüentemente do sangue) e é o segundo termo na equação acima, conhecido como a razão da extração (E) hepática. Quando a razão de extração se aproxima de 1, a depuração iguala-se ao fluxo plasmático hepático. Em sujeitos saudáveis, o valor de E para indocianina verde é de cerca de 0,9 e a depuração dessa substância é, de fato, um bom indicador do fluxo sanguíneo. Na doença hepática, porém, E pode cair para apenas 0,2 e a depuração não será mais dependente do fluxo sanguíneo, mas sim da capacidade do fígado de depurar o composto. Compostos como aminopirina, antipirina e cafeína têm razões de extração de <0,25 em sujeitos saudáveis e, desde que sejam administradas doses saturantes, a depuração será em grande parte independente do fluxo sanguíneo.

A indocianina verde não é conjugada no fígado, embora sua remoção do plasma dependa da função hepática. Dez miligramas por quilograma de peso corporal são administradas por via intravenosa, sendo obtidas amostras a intervalos de 3 minutos entre 3 e 15 minutos. A porcentagem da taxa de desaparecimento (PDR) é calculada como:

$$\text{PDR} = (0,693 / t_{1/2}) \times 100$$

Em que $t_{1/2}$ é a meia-vida da indocianina verde. A variação de referência é 17% a 22%; valores abaixo dessa variação são considerados anormais.

Outros testes de função hepática

Testes séricos para fibrose hepática

Fibrose, que finalmente leva à cirrose, é um traço característico da doença hepática crônica progressiva, e é responsável por grande parte do distúrbio funcional associado e pela hipertensão portal. Na doença hepática crônica, o colágeno é depositado no espaço perissinusoidal (Fig. 13.3) e no espaço de Disse a tal ponto que as fenestrações se perdem e os sinusoides se tornam capilarizados com a verdadeira membrana basal. É provável que as células estreladas hepáticas tenham um papel determinante no processo fibrótico e, cada vez mais, a terapia visa à reversão, ou pelo menos à inibição, desse processo. Até recentemente, o único método para avaliar a extensão da fibrose ou a resposta à terapia era por meio de exame histológico do

tecido hepático, mas como a fibrose muitas vezes não se distribui de maneira uniforme pelo fígado, há o risco de erro e amostragem. A elastografia transitória (Fibroscan®), uma técnica que mede a rigidez do fígado, correlaciona-se com o estadiamento histológico da fibrose. Uma baixa onda de cisalhamento de amplitude é gerada a partir de uma sonda aplicada à parede torácica no nível do lobo hepático direito. A velocidade da propagação é diretamente proporcional à rigidez do fígado. Isso estima a fibrose existente, mas não pode fornecer qualquer informação sobre se o processo fibrótico é histórico ou vigente. Por essa razão, marcadores bioquímicos da fibrogênese têm sido pesquisados há muitos anos.

Foram propostos vários candidatos bioquímicos como marcadores de fibrose isoladamente ou combinados em um sistema de escores. Alguns destes incorporam testes bioquímicos padrão, enquanto outros envolvem a medição de compostos que participam do processo fibrogênico (Tabela 13.1). A crescente prevalência da doença hepática devido à infecção pelo vírus da hepatite C proporcionou o foco para a pesquisa de marcadores não invasivos de fibrose clinicamente significativa.

TABELA 13.1 Sistemas de pontuação para avaliação da fibrogênese

Escore	Componentes
Índice PGA	Tempo de protrombina, γ GT, apolipoproteína A1 (\pm α_2 -macroglobulina)
Fibro Test®	Haptoglobina, α_2 -macroglobulina, apolipoproteína A1, γ GT, bilirrubina (\pm ALT)
Teste Fibrometer®	Plaquetas, tempo de protrombina, AST, α_2 -macroglobulina, hialuronato, ureia, idade
Hepa Score®	Bilirrubina, γ GT, α_2 -macroglobulina, hialuronato, envelhecimento, sexo
Escore ELF	PIIINP, hialuronato, TIMP-1

ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; PIIINP pró-colágeno aminoterminal tipo III; TIMP-1, inibidor tecidual da metaloproteinase 1.

Metabólitos do colágeno. Quantitativamente, os colágenos tipos I e III estão envolvidos na fibrose hepática, mas o tipo IV também é importante nas membranas basais. A medição das concentrações do pró-colágeno aminoterminal tipo III (PIIINP) no plasma é um marcador não invasivo do metabolismo do colágeno tipo III. As concentrações de PIIINP refletem fibrinogênese (p. ex., a taxa de fibrose em andamento) em vez da quantidade absoluta de fibrose presente no fígado. No entanto, as medições de PIIINP são valiosas para indicar o desenvolvimento de fibrose em pacientes que recebem medicamentos hepáticos potencialmente fibrogênicos, como o metotrexato. Outras abordagens, como a medição do domínio carboxiterminal de ligação cruzada de colágeno tipo IV, estão sendo ativamente investigadas.

Hialuronato. O hialuronato é um glicosaminoglicano de alto peso molecular com um papel estrutural na matriz extracelular. É sintetizado pelas células estreladas hepáticas e depurado por absorção específica pelas células endoteliais. Concentrações plasmáticas podem estar ligadas à disfunção endotelial que ocorre à medida que a fibrose progride.

Inibidor tecidual de metaloproteinase 1. O inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP-1) é um membro dos inibidores teciduais da família das metaloproteinases (MMP). Essas MMPs são secretadas pelos fibroblastos e células de Kupffer e a MMP-2 em especial é aumentada pelo colágeno tipo 1: a MMP-2 provavelmente está envolvida na decomposição da matriz extracelular normal. O inibidor tecidual da metaloproteinase 1, que inibe a MMP-2, pode também promover a proliferação celular e tem propriedades apoptóticas. É usada no cálculo do escore europeu de fibrose hepática (a seguir).

Escore europeu de fibrose hepática (ELF). A combinação de PIIINP, hialuronato e TIMP-1 foi proposta como um marcador melhor da fibrogênese do que as partes componentes por si só. O escore ELF é produzido a partir da equação abaixo:

$$\text{ELF} = 7,412 + (\ln[\text{HA}] \times 0,681) + (\ln[\text{PIIINP}] \times 0,775) + (\ln[\text{TIMP} - 1] \times 0,494)$$

Todas as medições são expressas como $\mu\text{g/L}$. Os escores normais caem entre $-1,3$ e $+0,3$.

O primeiro estudo importante de 1.021 sujeitos com doença hepática crônica de várias causas demonstrou sensibilidade de 90% e especificidade de 92% para a presença de fibrose hepática. Outras investigações das aplicações potenciais do escore ELF estão em andamento.

USOS DOS TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA

Diagnóstico diferencial de icterícia

O diagnóstico diferencial de icterícia é um exercício na fisiologia e anatomia aplicadas. Desde que o leitor aceite que é raro um único mecanismo, a classificação tradicional em pré-hepático, hepático e pós-hepático permanece útil. Em cada caso, a bilirrubina está sendo produzida mais rápido do que pode ser eliminada.

Icterícia pré-hepática

Na icterícia pré-hepática, uma carga aumentada de bilirrubina é apresentada ao fígado e as concentrações plasmáticas de bilirrubina atingem um estado estável em concentrações mais altas, tipicamente na faixa de 50 a 75 $\mu\text{mol/L}$. Um processo hemolítico devido a hemácias frágeis (p. ex., doença falciforme, esferocitose congênita) ou um ataque autoimune às hemácias geralmente está implicado. A bilirrubina está não conjugada e ligada à albumina e, assim, não aparece na urina, portanto o termo “icterícia acolúrica” é usado para descrever a icterícia que acompanha a hemólise. Como não há doença hepática, o fígado pode conjugar e excretar a carga aumentada de bilirrubina, mas as quantidades de urobilinogênio urinário e fecal estarão elevadas. À medida que a concentração de hemoglobina começa a cair como resultado do processo hemolítico, a medula óssea tentará compensar a queda aumentando o débito das hemácias. O aumento máximo que a medula pode alcançar (cerca de oito vezes a taxa normal) corresponde a concentrações plasmáticas de bilirrubina de aproximadamente 75 $\mu\text{mol/L}$.

Se, porém, ocorrer hemólise em uma velocidade à qual a hiperatividade compensatória da medula não possa fazer frente, então as concentrações de hemoglobina cairão e concentrações mais altas de bilirrubina plasmática poderão ser vistas. No outro lado da equação, se o fígado estiver danificado, então sua capacidade de captar a bilirrubina estará limitada, podendo ocorrer concentrações de bilirrubina acima de 75 $\mu\text{mol/L}$. Assim, quando se descobre que um paciente tem icterícia leve e não há bilirrubina na urina, o exame dos índices hematológicos geralmente serão suficientes para fazer o diagnóstico de alguma forma de anemia hemolítica, especialmente quando, em contrapartida, outros testes hepáticos estiverem normais. Se não houver evidência de hemólise, a causa geralmente será a síndrome de Gilbert (a seguir). A estimativa das frações conjugadas e não conjugadas se torna de particular importância para determinar se, em um paciente que sabidamente já tenha doença hepática crônica, a hemólise está contribuindo para aprofundar a icterícia.

Bilirrubina e urobilinogênio urinários. A presença de bilirrubina na urina (em geral detectada por tiras reagentes disponibilizadas comercialmente) é sempre patológica e indicativa de doença hepática ou do trato biliar. Bilirrubinúria pode preceder a hiperbilirrubinemia e, portanto, ser um teste muito sensível de um iminente dano hepático, por exemplo no estágio inicial, pré-sintomático, da hepatite viral.

Se pigmentos biliares alcançarem o intestino em quantidades reduzidas (como na icterícia obstrutiva), a quantidade de urobilinogênio na urina diminuirá de modo correspondente. Se não for detectado qualquer urobilinogênio em testes repetidos durante vários dias, pode-se supor que há obstrução completa do trato biliar, cuja causa mais comum é o carcinoma pancreático. Embora o urobilinogênio urinário possa ser avaliado de maneira qualitativa com o uso de tiras reagentes, atualmente os testes são raros, uma vez que há maneiras muito mais confiáveis e precisas de diagnosticar a obstrução biliar.

Icterícia hepática (hepatocelular)

Esse tipo de icterícia ocorre nas condições caracterizadas por dano primário aos hepatócitos, ou seja, hepatite aguda e crônica de qualquer causa. A bilirrubina em excesso é principalmente conjugada.

Icterícia pós-hepática (colestática)

Colestase significa falha da secreção biliar. Conforme definição original, o termo referia-se à falha no nível dos hepatócitos, mas, na prática clínica, é definido de forma mais ampla para incluir obstrução ao fluxo biliar que ocorre em algum lugar entre a membrana canalicular biliar do hepatócito e do intestino. Na icterícia colestática, a hiperbilirrubinemia se deve à bilirrubina conjugada.

Mais investigação. A decisão crucial a ser tomada pelo clínico em relação a um paciente com hiperbilirrubinemia conjugada é no sentido de ser apropriado adotar uma abordagem cirúrgica ou não cirúrgica, uma vez que diagnósticos errôneos podem ter graves consequências. O papel dos testes de função hepática é claro: é sugerir a investigação de segunda linha mais apropriada. Em geral, se as aminotransferases plasmáticas estiverem elevadas e houver apenas ligeiro aumento da atividade da ALP, o quadro é considerado “hepatítico”. A abordagem é primariamente a conduta médica, possivelmente guiada pelo resultado de uma biópsia de fígado e outras investigações. Por outro lado, se ocorrer elevação predominante na ALP, o quadro é considerado “colestático”, e é importante determinar o nível em que há insuficiência do fluxo biliar. Isto é conseguido com o uso de técnicas de imagem, por exemplo, exame com ultrassom, colangiografia retrógrada endoscópica ou colangiografia por ressonância magnética. A obstrução ao fluxo biliar externa ao fígado geralmente é uma indicação para intervenção cirúrgica.

As técnicas de imagem se tornaram tão amplamente disponíveis e confiáveis que a grande maioria dos pacientes com icterícia de origem desconhecida se submeterá pelo menos a um exame com ultrassom ou radiológico independentemente dos testes de função hepática. Talvez apenas no ambiente de cuidados primários, se o quadro clínico e os testes de função hepática “hepatíticos” sugerirem hepatite aguda, não serão adquiridas as imagens.

As hiperbilirrubinemias herdadas

As hiperbilirrubinemias herdadas, que se manifestam principalmente na infância, são consideradas aqui por ilustrarem distúrbios específicos das vias do metabolismo do pigmento biliar. Com exceção do defeito específico, o fígado funciona normalmente e, exceto a bilirrubina plasmática, os resultados da maioria dos testes hepáticos bioquímicos padrão estarão dentro de sua variação de referências. Convencionalmente, esses distúrbios são classificados como tipos conjugados e não conjugados. É dito que a hiperbilirrubinemia não conjugada está presente quando menos de 25 $\mu\text{mol/L}$ ou menos de 20% de uma concentração aumentada de bilirrubina estiverem na forma conjugada.

Tipos não conjugados

Síndrome de Crigler-Najjar. Esta é uma condição extremamente rara, causada pela ausência completa (tipo 1) ou redução considerável (tipo 2) da atividade da UDP-glicuronosiltransferase em relação à glicuronidação da bilirrubina. É herdada de maneira autossômica recessiva. A condição demonstra considerável heterogeneidade. Há falha em conjugar bilirrubina e a criança se torna icterícia de maneira muito profunda nos primeiros dias de vida, em que a maior parte da bilirrubina plasmática se encontra em estado não conjugado. A bilirrubina não conjugada pode atravessar a barreira hematoencefálica e ser depositada nos gânglios basais, levando a anormalidades neurológicas características denominadas *kernicterus*, que podem incluir distúrbios do movimento tipo defeitos extrapiramidais, visuais e problemas auditivos. Na forma mais grave (tipo 1), geralmente segue-se a morte no primeiro ano de vida, embora repetida fototerapia tenha sido usada com sucesso para reduzir as concentrações de bilirrubina e agora o transplante de fígado seja uma opção viável. Na síndrome de Crigler-Najjar tipo 2, a atividade de UDP-glicuronosiltransferase pode estar aumentada pela administração de fenobarbital (que induz a síntese da enzima), em adição à fototerapia. A sobrevivência na vida adulta atualmente é bem descrita.

Síndrome de Gilbert. Esta, ao contrário da síndrome de Crigler-Najjar, é uma condição comum (que ocorre em aproximadamente 7% da população) e inteiramente benigna, caracterizada por episódios recorrentes de icterícia leve, com as concentrações plasmáticas de bilirrubina abaixo de 100 $\mu\text{mol/L}$ sendo a única anormalidade nos testes hepáticos padrão. A icterícia tende a ser mais pronunciada quando o indivíduo afetado está cansado, tem uma doença intercorrente (p. ex., *influenza*) ou esteve em jejum. Deve ser lembrado que a privação calórica, muitas vezes, ocorre durante a admissão hospitalar por qualquer razão, e a resultante icterícia em um indivíduo com síndrome de Gilbert pode ser considerada como o indicador de uma significativa complicação hepática, se não for feito o diagnóstico.

A síndrome de Gilbert é causada pela redução das concentrações da isoforma de UDP-glicuronosiltransferase, UGT-1A, responsável pela conjugação da bilirrubina, devido a polimorfismos na região promotora do gene *UGT-1A* que reduz sua expressão. A adição dois pares de bases (TA) no elemento TA₍₆₎ TAA da sequência promotora *UGT-1A*, quando presente no estado homozigótico (TA/TA₍₇₎), resulta na incapacidade de produzir UGT-1A suficiente para responder a maiores demandas de conjugação da bilirrubina. A genotipagem para o defeito encontra-se atualmente disponível como um teste de rotina para a síndrome e suplantou outros testes.

Tipos conjugados

Síndrome de Dubin-Johnson. Esta é uma condição benigna, incomum, herdada de maneira autossômica recessiva e se caracteriza pela diminuição do transporte canalicular biliar de bilirrubina conjugada e ânions orgânicos. A síndrome de Dubin-Johnson é causada por mutações em MRP2, o gene que codifica a proteína 2 associada à multirresistência a drogas, e apresenta-se com icterícia leve flutuante em qualquer idade desde o período neonatal até a vida adulta, geralmente com atividades normais da aminotransferase e ALP. Muitas vezes, é precipitada pelo uso de pílula anticoncepcional ou durante a gravidez e, com a crescente disponibilidade da análise mutacional, agora é frequentemente revelada durante a triagem dos membros da família com a condição. A biopsia de fígado mostra inclusões grosseiras negras de um pigmento ainda não identificado.

Um segundo achado característico nessa síndrome é que a maioria da coproporfirina urinária é do tipo I, enquanto em sujeitos não afetados ela é principalmente do tipo III. A quantidade total de coproporfirina urinária é normal e a anormalidade provavelmente se relaciona a uma capacidade excretória diferencial para os dois isômeros.

Síndrome de Rotor. Como a síndrome de Dubin-Johnson, esta é uma condição autossômica recessiva, caracterizada por moderada icterícia flutuante, poucos sintomas e com bom prognóstico. No entanto, várias diferenças da síndrome de Dubin-Johnson são evidentes: em particular não há pigmento no fígado. O conteúdo urinário total de coproporfirina é alto, mas com uma razão normal de isômeros. A mutação genética que causa essa síndrome ainda não foi identificada.

Monitoramento da resposta à terapia

A biópsia de fígado, testes de imagens sofisticados e testes bioquímicos específicos, resumidos no [Capítulo 14](#), são úteis no estabelecimento de um diagnóstico preciso da doença hepática, mas têm limitada utilidade em avaliações repetidas da progressão da doença ou no monitoramento da resposta ao tratamento durante curtos períodos. Isso reflete tanto o seu custo (no caso das imagens) quanto os aspectos de segurança (no caso de biópsia de fígado). E aqui se encontra o principal papel dos testes da função hepática padrão.

Existem três situações amplas nas quais é útil o frequente monitoramento.

1. **Documentação do retorno à “normalidade” em condições agudas e detecção precoce da progressão para a cronicidade.** Por exemplo, após uma crise aguda de hepatite viral B ou C, uma proporção variável dos pacientes progredirá para um estado de portador crônico, algumas vezes com doença hepática progressiva que termina em cirrose e talvez câncer de células hepáticas. O estado crônico é definido como a presença de sinais da doença hepática e/ou testes hepáticos anormais seis meses após o início da doença aguda, e prenuncia a necessidade de intervenção terapêutica. O monitoramento dos pacientes com hepatite A normalmente não é necessário, a não ser que a crise seja particularmente grave. Nessas circunstâncias, a progressiva deterioração mostrada nos testes hepáticos e o tempo de protrombina prolongado podem prenunciar o início de insuficiência hepática aguda e a necessidade do encaminhamento para uma unidade especializada.
2. **Monitoramento da resposta ao tratamento de condições crônicas.** Bons exemplos aqui são o tratamento imunossupressivo da hepatite autoimune e a terapia antiviral na hepatite viral crônica; outros exemplos são descritos no [Capítulo 14](#). Especificamente, o monitoramento das alterações nas atividades da aminotransferase é um meio útil (e barato) de se avaliar a resposta na hepatite autoimune (junto com a medição das concentrações plasmáticas de IgG), e como um adjuvante para a detecção da redução (ou depuração) do material genômico viral do sangue na hepatite viral crônica.
3. **Detecção da hepatotoxicidade causada por fármacos.** O monitoramento dos testes de função hepática é realizado para todas as drogas durante estudos clínicos antes de patenteados; quaisquer anormalidades são consideradas evidências de hepatotoxicidade ([Cap. 14](#)). Em alguns casos, em que um fármaco é patenteado, mas um risco aceitável de toxicidade (leve e reversível) é identificado, o monitoramento pode ser recomendado como parte de uma vigilância contínua.

Icterícia neonatal

Os bebês saudáveis a termo podem estar icterícos do segundo ao oitavo dia de vida, e os bebês prematuros do segundo ao décimo, ou até o 14º dia. Essa icterícia chamada de “fisiológica” raramente excede 100 $\mu\text{mol/L}$ e é predominantemente não conjugada, refletindo uma combinação de destruição aumentada de hemácias, diminuição da absorção hepática e reabsorção a partir do intestino. A icterícia detectável no primeiro dia de vida, ou fora da variação descrita anteriormente, é patológica, como é o caso do achado de hiperbilirrubinemia conjugada em qualquer momento.

Quando a concentração de bilirrubina é muito alta (acima de 300 $\mu\text{mol/L}$ em bebês a termo completo, porém mais baixa em bebês prematuros), uma bilirrubina lipossolúvel, não conjugada, pode cruzar a barreira hematencefálica e causar dano cerebral (*kernicterus*). Embora a medição da bilirrubina plasmática não seja indicada de rotina em bebês icterícos, ela se torna importante quando a icterícia está se aprofundando de tal forma que o tratamento por fototerapia e/ou exsanguineotransfusão pode ser instituído e o *kernicterus* prevenido.

A síndrome da hepatite neonatal

Essa síndrome, para a qual existem várias causas, descreve um neonato normalmente com menos de um mês de idade com fezes pálidas, urina escura e hepatomegalia, com dificuldade em se desenvolver. Assim como na prática com adultos, o principal problema é identificar aqueles pacientes tratáveis com intervenção cirúrgica efetiva, particularmente indivíduos com atresia biliar congênita ([Cap. 25](#)). É crucial confirmar que o trato biliar está atrético antes de optar pela cirurgia.

Testes de permeabilidade do ducto biliar. O teste com corante rosa bengala provou ser útil no passado para identificar pacientes com obstrução neonatal extra-hepática. Se menos 10% de uma dose administrada por via intravenosa for excretada nas fezes durante um período de 72 horas, isto será uma forte evidência de obstrução biliar. Atualmente, os agentes de imagens hepatobiliares marcadas com tecnécio, como o ácido hidroxindolediacético (HIDA), são usados com mais frequência do que o rosa de bengala. Em combinação com biópsia de fígado, resultados acurados são alcançados na grande maioria dos casos.

TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA ANORMAIS EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

Com o uso de grandes analisadores automatizados, programas de triagem de saúde e exames médicos para fins de seguro, os bioquímicos clínicos são cada vez mais consultados sobre o significado dos testes hepáticos anormais em pacientes totalmente assintomáticos. Apesar de ser enorme o potencial para gerar ansiedade desnecessária e de nem todas as condições diagnosticadas serem tratáveis, grande parte da evidência sugere que tais anormalidades devem ser levadas a sério, e que o encaminhamento para a opinião de um especialista para outras investigações geralmente é indicado e justificável.

Bilirrubina

Aumentos isolados da bilirrubina plasmática geralmente indicam síndrome de Gilbert. As concentrações são abaixo de 100 $\mu\text{mol/L}$ e, normalmente, estão na faixa de 20 a 50 $\mu\text{mol/L}$. Essa hiperbilirubinemia é não conjugada e outros testes da função hepática padrão são normais (p. 250). A medição da hemoglobina, a contagem de reticulócitos e, se necessário, da haptoglobina, eliminarão a hemólise como uma causa. Testes genéticos estão disponíveis.

Fosfatase alcalina

Em jovens, o aumento isolado da atividade dessa enzima geralmente é fisiológico. Ocorre maior atividade durante os períodos de rápido crescimento ósseo e na gravidez. Em mulheres idosas, o achado de elevada atividade da ALP isolada de origem hepática pode ser a primeira manifestação de cirrose biliar primária e a estimativa de anticorpo antimitocondrial (Cap. 14) agilizará o processo diagnóstico. Alternativamente (com mais frequência em homens), ele pode ser sugestivo de colangite esclerosante primária. A doença hepática maligna subclínica (primária ou secundária), geralmente encontrada como uma massa expansiva dentro do fígado, também pode produzir a elevação isolada na atividade plasmática da fosfatase alcalina. A hiperfosfatemia transitória benigna (p. 244) é uma importante condição a se reconhecer, uma vez que a ALP voltará ao normal em um período de 6 a 8 semanas após qualquer infecção ter sido eliminada, podendo-se evitar investigações invasivas.

Aminotransferases

Em cerca de 60% dos pacientes, aumentos isolados das atividades dessas enzimas serão atribuíveis à infiltração gordurosa do fígado associada a obesidade, diabetes melito ou consumo excessivo de álcool. Todavia, também podem-se dever a certos fármacos e fitoterápicos. Depois de excluída a administração coexistente de um fármaco, na maioria dos indivíduos remanescentes com atividades enzimáticas persistentemente elevadas será provado que há alguma forma de hepatite crônica. Muitos destes, particularmente os sujeitos nascidos fora do Reino Unido ou aqueles com uma história de abuso de drogas, podem ter hepatite viral crônica oculta (B ou C) – embora a hepatite A subclínica também seja uma possibilidade. Outros terão altas concentrações plasmáticas de imunoglobulina e altos títulos plasmáticos de autoanticorpos (Cap. 14); ao exame histológico, a cirrose com frequência estará presente. Uma pequena proporção terá outras condições como a hemocromatose, doença de Wilson ou deficiência de α -antitripsina.

γ -Glutamyltransferase

A elevação marcada e persistente da atividade da γGT pode ser um indicador de consumo excessivo de álcool não reconhecido, mas não é, de forma alguma, específico, podendo também ser encontrado na maioria das doenças hepáticas subclínicas, ou resultar da indução da enzima por numerosos fármacos, componentes de fitoterápicos ou agentes ambientais. Algumas condições não hepáticas, incluindo doença pancreática, hipotireoidismo e certos distúrbios neurológicos, podem também dar origem a aumentos isolados da atividade da γGT . A crescente prevalência de obesidade, diabetes melito tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) significa que um aumento isolado na γGT com mais frequência é consequência da deposição de gordura no fígado.

TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA NORMAIS NA PRESENÇA DE DOENÇA HEPÁTICA MANIFESTA

Os testes de função hepática padrão dentro da variação de referência não excluem doença hepática crônica. Resultados totalmente normais de teste podem estar presentes em pacientes com cirrose “inativa”, ou seja, quando há pouco ou nenhum dano ou inflamação vigente no fígado. Os exemplos comuns incluem cirrose alcoólica após abstenção de bebida e hepatite autoimune que é bem controlada em terapia imunossupressiva. Na presença de testes de função hepática padrão normais, sinais de hipertensão portal (como varizes esofágicas, que normalmente são indicadores de doença hepática crônica) também

devem levantar a possibilidade de trombose da veia porta. Nessa situação, a INR, muitas vezes, estará modestamente prolongada.

PAPEL DOS TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA NA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

O transplante ortotópico de fígado por insuficiência hepática é agora uma forma bem estabelecida de tratamento da doença hepática aguda e crônica grave. Não obstante, a cirurgia não é isenta de risco, e o momento preciso do procedimento ainda é difícil. Idealmente, deve ser realizada somente quando a expectativa de vida do paciente é menor do que o se supõe após a operação. Vários modelos com vistas a permitir o cálculo da provável sobrevida sem transplante foram desenvolvidos. Alguns testes de função hepática “padrão” figuram proeminentemente entre as variáveis consideradas nesses modelos.

Doença hepática crônica

Um primeiro sistema, ainda amplamente aplicado, é a classificação de Child-Turcotte, que foi posteriormente modificada por Pugh *et al.* (Tabela 13.2). Esta era uma fórmula inteiramente empírica destinada principalmente a avaliar o grau de risco da insuficiência cardíaca em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, mas tem sido usada desde então como uma medida geral da gravidade da doença hepática e, portanto, da provável sobrevida. A classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP) é criticada sob o pretexto de que duas das medidas (ascites e encefalopatia) são subjetivas, e que é atribuído ao paciente um de três escores que não refletem um espectro de comprometimento geral da função hepática e, conseqüentemente, da necessidade de transplante. Além disso, um “efeito de teto” ocorre quando os pacientes com valores laboratoriais maiores que os limites superiores definidos não recebem escores de enfermidade mais grave do que os indivíduos que se enquadram nesses limites. Além disso, a classificação de CTP não leva em consideração os estágios terminais do comprometimento hepático quando sobrevem a insuficiência renal, uma complicação que indica um resultado muito precário.

TABELA 13.2 Modificação de Pugh da classificação de Child para avaliar a gravidade da doença hepática

Medições clínicas e bioquímicas	1	2	3
Encefalopatia (grau)	Nenhuma	1 e 2	3 e 4
Bilirrubina (µmol/L)	<25	25–40	>40
Albumina (g/L)	>35	28–35	<28
Razão internacional Normalizada	<1,7	1,71–2,3	>2,3

A doença é considerada leve em pacientes com escores 5 ou 6 (Grau A), moderada naqueles com escores 7–9 (Grau B) e grave naqueles com escores 10–15 (Grau C). (De Pugh R N H, Murray-Lyon I M, Dawson J L et al. 1973 Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. British Journal of Surgery 60:646-50, com permissão).

A necessidade de critérios mais fortes e objetivos para basear a seleção para o transplante de fígado impeliu o recente desenvolvimento de um sistema de pontuação, o Modelo para Doença Hepática em Estágio Final (MELD, do inglês, *Model for End Stage Liver Disease*). Esse modelo prognóstico para cirrose inspira-se na análise de conjuntos de dados prospectivos usando a análise de regressão logística e características operacionais do receptor, assim como usa bilirrubina sérica total e concentrações de creatinina e INR.

A equação usada para calcular o escore MELD é:

$$R = 9,6 \times \ln(88,4 \times \text{creatinina em } \mu\text{mol/L}) + 3,8 \times \ln(17,1 \times \text{bilirrubina total em } \mu\text{mol/L}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$$

Os escores MELD derivados de muitos pacientes em uma ampla gama de instituições que lidam com a seleção de pacientes para transplante de fígado, enquadram-se em uma faixa de valores que variam de 6 (menos enfermos) a 40 (gravemente enfermos). Os escores são usados para decidir se as necessidades do indivíduo exigem o urgente transplante de fígado dentro dos próximos três meses, sendo priorizados para transplante os pacientes com um escore MELD acima de 16.

Insuficiência hepática aguda

O transplante de fígado para insuficiência hepática aguda é realizado agora rotineiramente, mas, novamente, são importantes as investigações laboratoriais na avaliação da probabilidade de sobrevivência sem o transplante. Por exemplo, em pacientes com insuficiência hepática induzida pelo paracetamol, com concentrações arteriais de íons hidrogênio acima de 50 nmol/L (pH<7,3) ou, se esta característica estiver ausente, a combinação de encefalopatia de grau 3, INR acima de 6,5 e creatinina sérica acima de 300 µmol/L, indica uma chance muito insignificante de recuperação espontânea e representa uma forte indicação para se proceder ao transplante.

CONCLUSÃO

Existem três categorias de testes função hepática. São elas: os testes padrão, como de concentrações plasmáticas de bilirrubina e albumina e as atividades de várias enzimas; testes de depuração; e testes usados no tratamento de doenças hepáticas específicas.

Em geral, testes de função hepática padrão são indicadores ruins da função hepática e raramente produzem um diagnóstico específico; é importante não interpretar exageradamente os seus resultados. Podem, no entanto, fornecer um guia para investigações adicionais que produzam um diagnóstico específico, por exemplo as imagens por isótopos, ultrassom ou radiografia ou exame histológico de material de biopsia hepática. Os testes de função hepática padrão podem ter valor prognóstico e na triagem para doença hepática, sendo vitais no monitoramento da doença hepática e de sua resposta ao tratamento.

Testes para doença hepática específica, por exemplo α -fetoproteína, cobre e ceruloplasmina plasmáticas, podem ser diagnósticos além de serem usados no tratamento.

Leitura complementar

Clermont RJ, Chalmers TC. The transaminase tests in liver disease. *Medicine* 1967;46:197-207.

O estudo clássico sobre o tema das aminotransferases como um teste de função hepática.

Ferraris R, Colombatti G, Fiorentini MT et al. Diagnostic value of serum bile acids and routine liver function tests in hepatobiliary diseases. Sensitivity, specificity and predictive value. *Dig Dis Sci* 1983;28:129-36.

Gressner AM, Gao CF, Gressner OA. Non-invasive biomarkers for monitoring the fibrogenic process in liver: a short survey. *World J Gastroenterol* 2009;15:2433-40.

Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE et al. Biochemical markers of alcoholism. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:953-61.

Hulcrantz R, Glaumann H, Lindberg G et al. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:109-13.

Um importante estudo discutindo o significado das anormalidades do teste de função hepática detectadas em indivíduos assintomáticos.

Kamath PS, Weisner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.

Kaplan MM. Serum alkaline phosphatase – another piece is added to the puzzle. *Hepatology* 1986;6:526-8.

Descreve a história do uso da fosfatase alcalina sérica.

Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH et al. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. *Hepatology* 2005;42:650-6.

Moussavian SM, Becker RC, Piedmeyer JL et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism: influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:211-4.

O'Grady J, Alexander GJM, Hayllar K et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.

Uso de testes hepáticos para avaliar o prognóstico na insuficiência hepática fulminante.

Penn R, Worthington DJ. Is gamma-glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J* 1983;286:531-4.

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-50.

Descrição da modificação de Pugh da classificação de Child para a gravidade da cirrose.

Rappaport AM, Borowy ZJ, Laugheed WM et al. Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural e functional unity: role in hepatic physiology and pathology. *Anat Rec* 1954;119:11-34.

Clássico estudo sobre a relação entre estrutura e função no fígado.

Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003;83:633-71.

Doença hepática aguda e crônica

Adrian Bomford • Roy A. Sherwood

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA

HEPATITE AGUDA E SUAS SEQUELAS

Diagnóstico diferencial

Hepatite viral aguda

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

Características laboratoriais

Critérios laboratoriais para o transplante hepático

HEPATITE CRÔNICA

Diagnóstico diferencial da hepatite crônica

CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA (CBP)

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA (CEP)

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

Metabolismo do etanol

A patologia do fígado na doença hepática alcoólica

Uso de testes laboratoriais na prática clínica

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

O CONCEITO DE CIRROSE

Encefalopatia hepática

Distúrbios vasculares na cirrose

Ascite

Lesão renal aguda

Hormônios sexuais e suas proteínas de ligação

Intolerância à glicose

FÁRMACOS E O FÍGADO

DOENÇA NEOPLÁSICA DO FÍGADO E DO TRATO BILIAR

Carcinoma hepatocelular e α -fetoproteína

NUTRIÇÃO PARENTERAL

INFECÇÕES BACTERIANAS

DISTÚRBIOS METABÓLICOS HEREDITÁRIOS QUE ENVOLVEM O FÍGADO

Sobrecarga de ferro e hemocromatose hereditária

Doença de Wilson
Deficiência de α_1 -antitripsina
As porfirias hepáticas
Fibrose cística
Outras doenças metabólicas hereditárias

TRANSPLANTE HEPÁTICO

Avaliação pré-operatória
O período pós-operatório imediato
Seguimento intermediário
Monitoramento em longo prazo

CONCLUSÃO

CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA

A melhor classificação para a doença hepática baseia-se em sua etiologia ([Quadro 14.1](#)). Segue-se sua classificação segundo o estado patológico conhecido ou inferido do fígado: normalmente cirrose, inflamação (ou seja, hepatite) ou colestase. Portanto, termos como cirrose alcoólica, hepatite viral ou colestase da gestação estão em conformidade com esta classificação. Os termos “compensada” ou “descompensada” indicam a gravidade da doença. O termo “compensada” sugere que, apesar de ter sido danificado, o fígado ainda pode funcionar adequadamente, em decorrência de sua grande reserva funcional. Por outro lado, o termo “descompensada” indica que o fígado está deficiente em alguma função vital. A definição desses termos não é precisa; entretanto, o desenvolvimento de ascite na presença ou na ausência de edema periférico, icterícia ou encefalopatia hepática, em um paciente com doença hepática conhecida, é considerado sinal de descompensação. Finalmente, presume-se o tempo de evolução da doença pelos termos fulminante, aguda, subaguda ou crônica. Na doença hepática crônica, frequentemente emprega-se outra terminologia que fornece uma indicação de sua gravidade, especialmente para avaliar as alterações histológicas do fígado, o que envolve os termos ativa ou inativa e leve, moderada ou grave.

QUADRO 14.1

Classificação da doença hepática segundo a etiologia

Viral

- Hepatite A, B, C, D e E
- Vírus Epstein-Barr
- Citomegalovírus
- Herpes simples
- “Vírus exóticos”

Genética/metabólica

- Hemocromatose
- Doença de Wilson
- Hiperbilirrubinemias hereditárias
- Deficiência de α_1 -antitripsina
- Fibrose cística
- Porfíria hepática
- Amiloidose

Bacteriana/espiroquetal

- Leptospirose
- Tuberculose
- Abscesso hepático piogênico

Protozoários

- Calazar (leishmaniose visceral)
- Amebíase
- Malária

Induzida por fármacos/toxinas

- Álcool
- Fármacos
- Venenos

Criptogênica

Doença do trato biliar/obstrução

- Tumores

- Estenoses
- Cálculos biliares
- Atresia biliar

Miscelânea

- Doença hepática policística
- Fibrose hepática congênita
- Sarcoidose
- Doença hepática da gestação

Autoimune

- Hepatite autoimune
- Cirrose biliar primária
- Colangite esclerosante primária

Vascular

- Síndrome de Budd-Chiari
- Trombose venosa portal
- Doença veno-oclusiva

Neoplásica

- Primária
 - Maligna
 - Benigna
- Secundária

Helmíntica

- Ascariíase
- Toxocaríase
- Clonorquíase
- Esquistossomose

HEPATITE AGUDA E SUAS SEQUELAS

O termo “hepatite” indica a existência de inflamação hepática, cuja etiologia pode ser diversa: infecções virais, fármacos e toxinas (como o álcool) são comuns, enquanto causas autoimunes não são encontradas com frequência no atendimento primário, mas representam uma relevante porcentagem de pacientes em centros terciários. Os “testes de função hepática” (TFH) padrão são muito úteis para determinar a presença de hepatite, estimar sua gravidade, identificar a progressão da doença e avaliar a resposta à terapia. Entretanto, seu papel na identificação da etiologia da inflamação é limitado.

Quando o paciente apresenta uma hepatite aguda, os testes de função hepática costumam demonstrar o quadro hepático clássico:

- Uma elevação pronunciada da atividade da aspartato ou da alanina aminotransferase (AST, ALT) plasmática, frequentemente $>1.000\text{U/L}$.
- Um aumento modesto (menos de duas vezes do valor de referência superior) da atividade da fosfatase alcalina (ALP, do inglês *alkaline phosphatase*) plasmática.
- Bilirrubinúria e, em casos mais graves, hiperbilirrubinemia, que são clinicamente detectáveis como icterícia quando a bilirrubina total plasmática eleva-se para $>2,3 - 2,9\text{mg/dL}$.

Em geral, as atividades plasmáticas das aminotransferases indicam a gravidade da doença. Normalmente, pacientes que progridem para a hepatite fulminante apresentam atividades plasmáticas excepcionalmente elevadas, com aumento de 20–40 vezes o limite superior de referência. Contudo, a relação não é estritamente quantitativa, uma vez que atividades mais baixas (2–3 vezes o limite superior de referência) podem ser encontradas no exame histológico do material de biopsia hepática de indivíduos com atividade necroinflamatória hepática grave.

Diagnóstico diferencial

Existem dois aspectos nesta parte do processo diagnóstico. O primeiro consiste em distinguir entre hepatites virais e outras causas, não virais, de doença hepática e, a partir disso, identificar o agente etiológico dentro de cada grupo. Em termos gerais, os TFH padrão não auxiliam na distinção entre causas virais e não virais, de modo que são necessários testes sorológicos complementares, exames de imagem radiológicos ou avaliação histológica.

As atividades das aminotransferases plasmáticas não costumam ser muito intensas na hepatite alcoólica; nesta condição, observa-se tipicamente uma razão de $\text{AST:ALT} > 2$, enquanto em hepatites decorrentes de outras etiologias a razão geralmente é < 2 . Na hepatite fulminante, as atividades das aminotransferases podem ser próximas aos valores de referência normais quando

o paciente chega ao hospital. Desse modo, os resultados dos TFH podem-se modificar rapidamente ao longo do tempo, dependendo da evolução clínica particular a cada paciente. De modo geral, a infecção aguda pelo vírus da hepatite B é mais grave do que a infecção causada pela hepatite A, e as anormalidades bioquímicas são mais tardias. A elevação da concentração plasmática de IgM e de linfócitos atípicos é mais característica do tipo A, mas os TFH padrão não possibilitam distinguir entre os diferentes tipos de hepatites virais.

Hepatite viral aguda

O diagnóstico específico é estabelecido por testes sorológicos para os vírus das hepatites (Tabela 14.1). Dependendo da situação clínica particular de cada paciente, podem ser necessárias as investigações bioquímica e sorológica. Por exemplo, em crianças, o diagnóstico clínico pode ser estabelecido com razoável segurança se os sintomas clínicos forem compatíveis com hepatite A (hepatite infecciosa), principalmente se o médico souber de ocorrência local da doença. Em adultos, especialmente em locais onde não houve contato com hepatites infecciosas, os TFH devem ser realizados junto com os testes sorológicos adequados.

TABELA 14.1 Resumo do diagnóstico diferencial das hepatites agudas virais causadas por vírus hepatotrópicos verdadeiros.

Nomenclatura	Tipos de vírus	Período de incubação	Disseminação	Progressão para doença hepática crônica	Outras características	Diagnóstico sorológico
VHA	Picornavírus (RNA)	1 – 6 semanas	Fecal – oral	Não	Aumento de IgM, linfócitos atípicos	Anti-VHA da classe IgM
VHB	Hepadnavírus (DNA)	6 semanas – 6 meses	Parenteral	Sim		HBsAg e anti-HBc da classe IgM
VHC	Flavivírus (RNA)	2 – 26 semanas	Parenteral	Sim	Aumento de IgG e γ GT; alterações polifásicas de AST/ALT	Anticorpos anti-VHC, detecção de VHC- RNA por PCR
VHD (Delta)	RNA, Viroide dependente do VHB	Incerto	Principalmente parenteral	Sim		Anti-VHD da classe IgM
VHE	Calicivírus (RNA)	5 – 10 semanas	Fecal – oral	Não	Principal causa de NANB entérica	Anti-VHE (ainda não disponível rotineiramente)

VHA, vírus da hepatite A; VHB, vírus da hepatite B; VHC, vírus da hepatite C; VHD, vírus da hepatite D; VHE, vírus da hepatite E; NANB, não A, não B; PCR, reação em cadeia da polimerase (do inglês *polymerase chain reaction*); para outras abreviações, ver o texto.

Após um período variável de incubação (cuja duração depende do tipo de vírus e da carga viral), costuma ocorrer uma elevação da atividade das aminotransferases plasmáticas, apesar de algumas crianças infectadas não apresentarem alterações dos TFH. Em muitos casos, particularmente em crianças mais novas, a elevação da AST ou da ALT é a única indicação do desenvolvimento da hepatite; assim, o paciente permanece assintomático. Quando surgem os sintomas, eles coincidem com as atividades máximas das aminotransferases. Considerando como exemplo a infecção pelo vírus da hepatite A, o paciente inicialmente sente-se mal e letárgico, podendo ficar anorético, e frequentemente ocorrem diarreias transientes. Pode ocorrer o desenvolvimento de pirexia, e o fígado se torna aumentado e amolecido. A urina pode se tornar escura (devido à bilirrubinúria) e as fezes, pálidas. Em casos mais graves, a icterícia fica evidente poucos dias depois. Os sintomas tendem a se resolver com o surgimento da icterícia, que geralmente desaparece após alguns dias. Seguindo-se a infecção por este vírus, o paciente, apesar de assintomático, pode apresentar uma fase colestática. Este quadro manifesta-se pela elevação das atividades plasmáticas da ALP e da γ -glutamilttransferase (γ GT), que podem persistir por várias semanas e provocar uma considerável confusão diagnóstica. Nesta condição, há indicação para o exame por ultrassonografia, a fim de descartar a obstrução do trato biliar, especialmente nos pacientes idosos. Em geral, a icterícia começa a desaparecer antes das atividades das aminotransferases retornarem para seus valores de referência normais, apesar de frequentemente se observar o desaparecimento da bilirrubina da urina enquanto o paciente permanece clinicamente icterico. A explicação para esta situação está no surgimento da “bilialbumina” (p. 243).

Desfecho da hepatite viral aguda

Existem três desfechos principais possíveis para a hepatite viral aguda, cada um com suas características particulares de evolução do quadro clínico e padrão dos TFH.

Resolução completa. Conforme mencionado, as atividades das aminotransferases plasmáticas começam a se elevar antes do surgimento da icterícia e, frequentemente, antes da hepatomegalia se tornar clinicamente detectável. O início do declínio das atividades coincide com o surgimento da icterícia e dos sintomas, e elas voltam ao normal (AST antes da ALT) ao mesmo

tempo, ou imediatamente antes, que a concentração de bilirrubina plasmática. Essa é a história natural na maioria dos pacientes e, a não ser que a icterícia se desenvolva, muitos pacientes nem saberão que tiveram uma hepatite aguda.

Progressão para doença hepática crônica. Esta forma de progressão é limitada aos vírus das hepatites dos tipos B e C, apesar de recidivas da hepatite A terem sido descritas, e existem eventuais relatos de hepatite autoimune desencadeada pelo tipo A em indivíduos suscetíveis. A persistência de sintomas, sinais e/ou testes hepáticos anormais (particularmente, atividade de aminotransferase na faixa de 2–10 vezes o limite superior de referência) por mais de seis meses constitui, por definição, hepatite crônica (a seguir). As alterações concomitantes na sorologia viral são complexas e não serão abordadas na presente discussão.

Progressão para insuficiência hepática aguda. Em casos muito raros (<1% dos pacientes), qualquer um dos tipos de hepatites virais pode seguir um curso fulminante. Este curso de eventos caracteriza-se por elevação extremamente acentuada das atividades das aminotransferases plasmáticas, tempo de protrombina (TP) ou razão normalizada internacional (INR, do inglês *international normalized ratio*) cada vez mais prolongado, e desenvolvimento de encefalopatia hepática, o que, eventualmente, pode ocorrer antes da icterícia se tornar um aspecto evidente. O prognóstico é ruim. A síndrome de insuficiência hepática aguda (IHA), que tem como uma de suas causas a hepatite viral aguda, é descrita com mais detalhes a seguir.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

A insuficiência hepática aguda consiste no desenvolvimento de disfunção hepática grave até seis meses após o início da doença hepática e na ausência de qualquer outra doença hepática preexistente. Suas características típicas são a encefalopatia hepática e a elevação prolongada e persistente do TP. Quando elas surgem dentro de no máximo oito semanas após o primeiro sintoma, recebem o nome de insuficiência hepática fulminante (IHF). Naqueles que sobrevivem, não há sequelas hepáticas a longo prazo. A etiologia mais comum no Reino Unido é o consumo excessivo de paracetamol (Cap. 40), seguindo-se as hepatites dos tipos B e E; a IHA decorrente do vírus da hepatite C é extremamente rara. Etiologias ainda mais raras são reações adversas a fármacos, outros vírus, envenenamento pelo cogumelo *Amanita*, doença de Wilson, malignidade hepática secundária, linfoma e drogas recreativas.

Características laboratoriais

O objetivo da investigação laboratorial é determinar a causa da IHA, bem como avaliar suas consequências e complicações (que são muito similares, independente da etiologia). É importante avaliar a concentração sanguínea de paracetamol, principalmente em vista do efeito benéfico do tratamento com a infusão de N-acetilcisteína. A sorologia das causas virais é complicada, uma vez que o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg, do inglês *hepatitis B surface antigen*) pode-se tornar indetectável antes de o paciente chegar ao hospital. Em geral, quando a IHA decorre de causas distintas da ingestão de paracetamol em excesso, costuma ser muito tarde para que tratamentos específicos para a patologia de base sejam efetivos (p. ex., D-penicilamina para a doença de Wilson). Assim, a conduta consiste em medidas gerais de suporte e, quando possível, o transplante hepático.

Os TFH padronizados demonstram um cenário hepático exacerbado quando surge a encefalopatia. A icterícia é intensa e progressiva, e, geralmente, detectam-se atividades de aminotransferases plasmáticas de milhares de U/L. Isso apesar de elas poderem já ter declinado consideravelmente no momento em que o paciente é encaminhado para um centro de referência. A infiltração tumoral metastática maciça é uma causa rara de IHF. Caracteriza-se por hepatomegalia (ao contrário do tamanho diminuído do fígado observado na maioria das outras etiologias de IHF) e um quadro muito mais colestático – como razão AST:ALT<4 em vez do oposto, observado na maior parte dos outros casos.

Defeitos de coagulação são achados consistentes. A concentração plasmática de fibrinogênio está diminuída, assim como a dos fatores II, V, VII, IX e X. Isto se reflete no prolongamento do TP ou da INR, o qual é utilizado como a principal medida de avaliação da gravidade da doença no Reino Unido, além de ser o parâmetro mais empregado para acompanhar sua evolução. A hipoglicemia, decorrente da combinação de gliconeogênese, glicogênese e glicogenólise prejudicadas, é um achado tão consistente que a infusão de glicose faz parte da conduta de rotina, principalmente durante a transferência para um centro de referência. Quando o paracetamol está envolvido, ele interfere na estimativa da glicemia, o que resulta em valores equivocadamente altos. A injúria renal aguda é uma complicação frequente e agravante, a qual ocorre em pelo menos 50% dos pacientes com IHF, especialmente nos casos de intoxicação por paracetamol. Em aproximadamente metade dos pacientes, a lesão renal é a necrose tubular aguda, enquanto nos demais ocorre insuficiência renal “funcional” (p. 266).

Critérios laboratoriais para o transplante hepático

Normalmente, com as melhores medidas de suporte, 30–50% dos pacientes com insuficiência hepática fulminante sobrevivem; o prognóstico é melhor para aqueles com consumo excessivo de paracetamol e pior para os portadores de hepatites virais, especialmente aqueles classificados como não A-E, ou por reações a fármacos. O mau prognóstico levou o transplante hepático a ser considerado como uma opção terapêutica. É extremamente importante reservar esta opção para os pacientes com os piores prognósticos e que têm menor probabilidade de se recuperar com um tratamento de suporte. Diante disso, foram identificados diversos critérios com base em medidas laboratoriais para verificar a probabilidade de morte. Os principais fatores adversos são a concentração arterial do íon hidrogênio $>50\text{nmol/L}$ ($\text{pH}<7,3$) e a progressão para coma grau III (p. 263) com $\text{INR}>10$ e concentração plasmática de creatinina $>3,4\text{mg/dL}$. Recentemente, tem havido um considerável interesse na avaliação da concentração plasmática do fator V. Se a razão do fator V para o fator VIII estiver muito baixa, a chance de sobrevivência sem o transplante é muito pequena.

HEPATITE CRÔNICA

A hepatite crônica costuma ser definida como uma condição em que as características clínicas ou bioquímicas da doença hepática persistem por mais de seis meses. Entretanto, há evidências de que muitos pacientes podem ser portadores desta condição durante períodos muito mais longos antes de surgirem as primeiras manifestações. Na verdade, ocasionalmente, estes indivíduos podem apresentar o que, de início, parece ser uma hepatite aguda e, nas investigações complementares, comprova-se que se trata de uma exacerbação aguda de um processo crônico assintomático prévio (ver a seguir). Considerando os aspectos histológicos, a condição foi classificada em duas categorias: hepatite crônica persistente (HCP), definida como uma inflamação confinada aos tratos portais, com ausência de necrose de hepatócitos, e hepatite crônica ativa (HCA), caracterizada por células inflamatórias dispersas no parênquima hepático e hepatócitos periportais danificados, em um padrão próprio descrito como “necrose em saca-bocado”. Antigamente, acreditava-se que a hepatite crônica persistente era um quadro benigno de pequena importância clínica, com bom prognóstico. Por outro lado, a hepatite crônica ativa era considerada um distúrbio com prognóstico ruim, que frequentemente progredia para a cirrose, muitas vezes com a persistência da atividade inflamatória mesmo após o desenvolvimento da cirrose (por isso, foi designada “cirrose ativa”).

Apesar de a HCP e a HCA serem descrições puramente histológicas de alterações morfológicas observadas em pacientes com doença hepática crônica, elas foram adotadas por hepatologistas e gastroenterologistas como entidades clínicas. Entretanto, durante as décadas de 1970 e 80, reconheceu-se aos poucos que as modificações associadas podiam ser encontradas em pacientes com hepatites crônicas de etiologias bastante distintas (Tabela 14.2). Surpreendentemente, em vez de questionar a validade da HCP e da HCA como síndromes distintas, isto levou à expansão da lista de doenças consideradas capazes de lhes originarem. Em torno de 1990, a ideia previamente adotada de que a HCP estava associada a bom prognóstico foi questionada. Isso porque se tornou evidente que a HCP e a HCA são modificações correspondentes a extremos de um espectro de alterações morfológicas observadas na hepatite crônica. Além disso, a transição entre elas pode ocorrer, e realmente ocorre, durante períodos de exacerbação da atividade da doença e períodos de remissão, independentemente da etiologia do processo.

TABELA 14.2 Diagnóstico diferencial das hepatites crônicas.

Tipo	Testes laboratoriais	Comentários
Viral		
Tipo B	HBsAg	
Tipo C	Anti-VHC, VHC- RNA por PCR	Tem aspectos histológicos característicos
Alcoólica	Álcool sanguíneo, γGT , VCM, transferrina desialilada	Testes laboratoriais são suplementares à história clínica
Fármacos	Pode desenvolver autoanticorpos	Oxifenisatina, metildopa, isoniazida, dantroleno etc.
Deficiência de α_1 -antitripsina (AT)	Baixa concentração de α_1 -AT; fenótipo típico (PiZZ ^a)	Glóbulos eosinofílicos característicos na histologia
Doença de Wilson	Baixa ceruloplasmina, concentrações elevadas de cobre tecidual e cobre urinário	Baixa atividade de ALP; baixa atividade AST/ALT para o grau de inflamação
Autoimune		
Tipo 1	Anti-AML e/ou ANA	Elevação acentuada de γ -globulina e IgG
Tipo 2	Anticorpos anti-LKM	

^aPara explicação, ver Deficiência de α_1 -antitripsina na p. 273. ANA, anticorpo antinúcleo; anti-LKM, anticorpo antifração microssomal de fígado e rim; VCM, volume corpuscular médio; anti-AML, anticorpo antimúsculo liso.

Outro critério para HCP e HCA também se tornou insustentável. A necessidade da elevação acentuada das atividades das aminotransferases plasmáticas para o diagnóstico de HCA se revelou inadequada, uma vez que se demonstrou que estas enzimas estão fracamente correlacionadas com o grau de atividade da doença hepática crônica, avaliado pela análise histológica, e que elevações discretas das aminotransferases não descartam doenças graves. O critério temporal de duração da doença por, pelo menos, seis meses (para distinguir a doença hepática crônica da aguda) também se tornou difícil de ser sustentado, já que frequentemente não é possível definir o tempo de desenvolvimento da doença e, conforme mencionado, foram identificados pacientes com hepatite aguda que tinham clara evidência de doença hepática crônica.

As recomendações atuais para definir e descrever a hepatite crônica são que os termos HCA e HCP devem ser abandonados em favor de descrições morfológicas precisas, graduadas quanto à atividade necroinflamatória e estadiadas quanto ao grau de fibrose. Apesar de o termo “necrose em saca-bocado” poder ser mantido, os termos “hepatite periportal” ou (preferencialmente) “hepatite de interface” devem ser empregados para descrever as alterações previamente associadas à HCA. As descrições das modificações anteriormente associadas à HCP devem utilizar termos como hepatite periportal ou portal, leve ou moderada (conforme apropriado), *sem necrose significativa*. Sempre que possível e viável, todos esses termos devem ser qualificados quanto à sua designação etiológica (p. ex., hepatite autoimune, hepatite crônica B, C, D etc.).

A investigação laboratorial tem papel fundamental no diagnóstico diferencial e na conduta da hepatite crônica (Tabela 14.2), apesar de o exame histológico do material da biópsia hepática ser normalmente requisitado para auxiliar na avaliação da gravidade e fornecer informações etiológicas complementares. Tipicamente, a cronicidade é definida como a persistência de um padrão hepático com TFH anormais durante vários meses. As atividades das aminotransferases plasmáticas costumam estar elevadas de 2–10 vezes o limite superior de referência. A fosfatase alcalina plasmática frequentemente está normal ou ligeiramente aumentada, apesar de valores mais altos poderem ser observados em pacientes em que a cirrose se desenvolveu associada à distorção da arquitetura hepática. A concentração da bilirrubina plasmática geralmente também está normal ou um pouco elevada; todavia, em casos graves, pode ocorrer hiperbilirrubinemia intensa com icterícia. O TP/INR e outros marcadores da coagulação frequentemente estão ligeiramente anormais, e a concentração da albumina plasmática pode estar próxima à extremidade inferior do intervalo normal de referência, o que indica a diminuição da função de síntese hepática. A hipoalbuminemia intensa, entretanto, é uma característica tardia, associada à cirrose avançada. Dependendo da etiologia da hepatite crônica, as concentrações plasmáticas de imunoglobulinas também podem estar elevadas, em alguns casos, de modo bastante intenso (a seguir).

As anormalidades mencionadas anteriormente talvez sejam sequelas da hepatite aguda, situação em que as atividades das aminotransferases podem ter se elevado para valores iguais a 10–20 vezes o valor superior do intervalo normal de referência antes de diminuírem para os valores baixos observados tipicamente na progressão crônica. Entretanto, uma fase aguda clinicamente evidente pode não ter sido aparente, principalmente se o paciente não apresentou icterícia. Na verdade, não é infrequente o diagnóstico da hepatite crônica incidentalmente, durante exames de rotina ou investigação de alguma outra condição. Curiosamente, a fadiga intensa é uma característica comum de todas as formas de hepatite crônica e, portanto, deve ser considerada no diagnóstico diferencial das síndromes com fadiga crônica.

Diagnóstico diferencial da hepatite crônica

Hepatites virais dos tipos B e C

O diagnóstico específico baseia-se em testes virológicos. A detecção do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg, do inglês *hepatitis B surface antigen*) no soro indica que o paciente está infectado com o vírus da hepatite B (VHB). A informação clínica e os resultados dos TFH podem ser úteis para definir se a infecção é aguda; entretanto, ela pode ser confirmada pela presença de anticorpos IgM contra o antígeno do núcleo do VHB (HBc, do inglês *hepatitis B virus core*). O desaparecimento gradual do HBsAg, com a detecção sequencial de anticorpos IgG anti-HBc e anticorpos contra o antígeno de superfície (anti-HBs), indica a eliminação do vírus, um evento que ocorre na maioria dos adultos (90%) infectados agudamente. Outros marcadores da viremia são derivados de componentes distintos do vírus, como o antígeno “e” da hepatite B (HBeAg, do inglês *hepatitis B “e” antigen*) e o DNA do VHB, que desaparecem com a eliminação do vírus. O declínio da antigenemia HBe é acompanhado pelo aparecimento de anticorpos contra o antígeno “e” (anti-HBe) e é conhecido como soroconversão. Ao contrário da infecção contraída na idade adulta, a infecção perinatal torna-se crônica em 95% dos pacientes, e o vírus persiste na vida adulta. A infecção crônica está associada a diversos resultados. Muitos indivíduos são assintomáticos, sendo o vírus detectado incidentalmente e o perfil sorológico caracterizado por HBsAg e anti-HBe positivos e HBeAg negativo. Apesar de estes indivíduos frequentemente apresentarem testes de função hepática normais, tendo sido denominados durante muito tempo como “portadores saudáveis” e considerados de baixa infectividade, nos últimos anos se evidenciou que uma proporção significativa apresenta danos histológicos acentuados na biópsia hepática e DNA do VHB

circulante detectável. Outros apresentam evidência clara de cirrose e, nestes indivíduos, há um risco anual de 5% de desenvolverem carcinoma hepatocelular.

As infecções pelo vírus da hepatite C (VHC) são identificadas inicialmente pela detecção de anticorpos (anti-VHC) contra o vírus, e a infecção crônica é confirmada pela soropositividade para o RNA viral (VHC-RNA).

A terapia antiviral para as hepatites crônicas B e C, geralmente interferons, com ou sem outros agentes antivirais que inibem a replicação viral, está bem estabelecida atualmente, e existem diretrizes definidas para o tratamento. Assim, costumam ser realizados testes para o material genômico de ambos os vírus (VHB-DNA e VHC-RNA, respectivamente), de início, para avaliar a carga viral antes do tratamento, e subsequentemente para monitorar a resposta do paciente à terapia. Em geral, as atividades das aminotransferases plasmáticas também são monitoradas como complementação ao exposto anteriormente, uma vez que sua análise tem baixo custo e seu retorno aos valores normais ao menos sugere que há alguma resposta ao tratamento. No caso do VHB, o sucesso do tratamento é anunciado pela alteração da positividade do HBeAg para anti-HBe, sendo este evento acompanhado por uma manifestação aguda da doença hepática, conhecida como “exarcebação hepática” (Fig. 14.1). O hipotireoidismo é um efeito colateral da terapia com interferon, principalmente em pacientes com hepatite C crônica, de modo que testes que avaliam a função tireoidiana devem ser realizados antes do tratamento e repetidos a cada três meses.

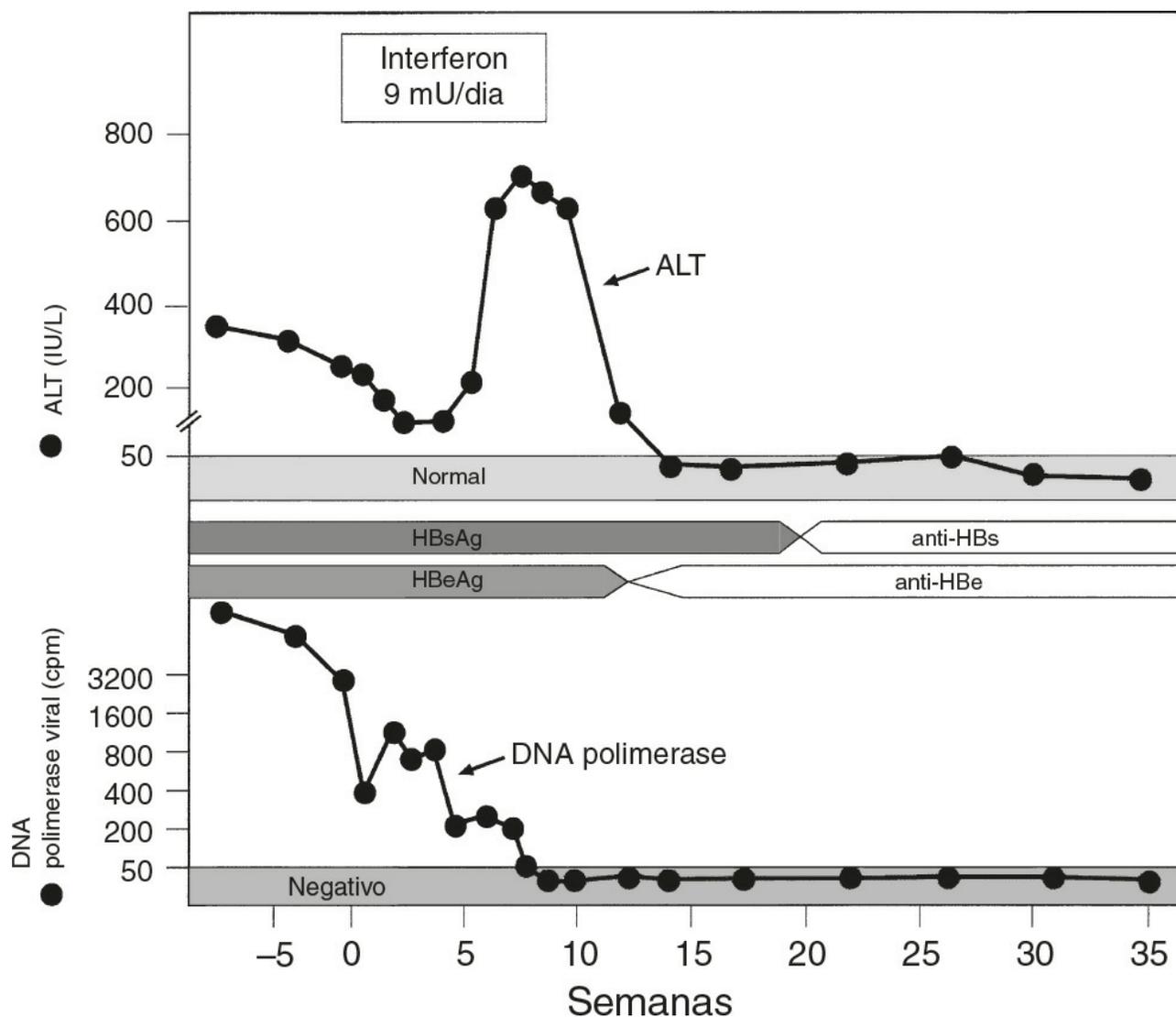


FIGURA 14.1 ■ Iterações na atividade da ALT em um paciente com infecção crônica pelo vírus da hepatite B tratado com interferon de modo bem-sucedido. Note a resposta à hepatite anunciada pela eliminação do HBsAg e pelo aparecimento do anticorpo. A eliminação do vírus também é indicada pela diminuição da atividade da DNA polimerase viral.

Os procedimentos para o manuseio de amostras infecciosas e potencialmente perigosas não competem a este capítulo, mas é importante ressaltar que pelo menos 1–2% da população das cidades do interior possivelmente são carreadoras dos VHB ou VHC. A maior parte desses indivíduos não apresenta sintomas de doença hepática e suas amostras sanguíneas provavelmente são enviadas para laboratórios devido a causas não relacionadas com a doença hepática. Por este motivo, é importante que todas as amostras sanguíneas sejam manipuladas com cautela, para evitar o risco de contaminação por infecções virais de hepatites ocultas.

Alcool

É possível que em 10% dos pacientes com doença hepática alcoólica possam ser observadas características histológicas associadas à hepatite de interface, de modo similar a outras formas de hepatite crônica moderada/grave. Há evidências de que estes casos podem estar relacionados com a coexistência da infecção pelo vírus da hepatite C ou outras causas subjacentes. O problema que isso representa para o diagnóstico diferencial será discutido detalhadamente quando for abordada a doença hepática alcoólica.

Doença de Wilson

A hepatite crônica é uma apresentação excepcional desta doença rara (p. 272). Entretanto, convém considerá-la, uma vez que é possível instituir o tratamento e evitar danos hepáticos adicionais. Em geral, as atividades das aminotransferases plasmáticas são baixas, quando comparadas com a extensão da atividade histológica. O procedimento para o diagnóstico será abordado em detalhes adiante, porém as medidas iniciais envolvem a dosagem das concentrações plasmáticas de cobre e ceruloplasmina e o exame ocular com lâmpada de fenda para avaliar a presença dos anéis de Kayser-Fleischer. O diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes com hepatite crônica, particularmente naqueles de faixas etárias mais jovens.

Deficiência de α_1 -antitripsina

Esta consiste em outra causa rara de hepatite crônica (p. 271). A concentração plasmática de α_1 -antitripsina costuma ser baixa; contudo, eventualmente, devido à inflamação ativa, ela pode estar dentro do intervalo normal de referência. Portanto, é fundamental determinar o fenótipo de α_1 -antitripsina, especialmente nos pacientes jovens.

Hepatite autoimune (HAI)

Esta representa uma causa rara de hepatite crônica. Entretanto, consta uma das poucas causas de doença hepática crônica em que o tratamento farmacológico é bastante efetivo na maior parte dos pacientes, sendo essencial o diagnóstico preciso. Seu estabelecimento baseia-se parcialmente na exclusão cuidadosa das outras causas previamente listadas e parcialmente na descoberta de um padrão sugestivo de anormalidades bioquímicas, imunológicas e histológicas. Os testes hepáticos bioquímicos demonstram um padrão hepático (ver anteriormente), mas, com frequência, as atividades das aminotransferases plasmáticas estão apenas moderadamente elevadas e é comum a concentração de bilirrubina estar normal. Tipicamente, há acentuada hipergamaglobulinemia com elevação seletiva da concentração de IgG (que pode ser tão alta quanto 100g/L). Aproximadamente 80% dos pacientes com HAI também apresentam títulos significativos (>1:40) de autoanticorpos não órgão específicos (anticorpo antimúsculo liso (AML), anticorpo antinúcleo (ANA) ou anticorpo antifração microssomal de fígado e rim (anti-LKM, do inglês *anti-liver-kidney microsomal antibody*). O tratamento padrão envolve terapia imunossupressora com prednisolona e o agente poupador de esteroide azatioprina.

Monitoramento da resposta à terapia. Na HAI, as atividades das aminotransferases plasmáticas não apresentam boa correlação com a atividade da doença avaliada histologicamente. Entretanto, estes testes, junto com a concentração plasmática de IgG, têm baixo custo e podem ser repetidos mais facilmente do que a biópsia hepática, o que justifica seu emprego na rotina clínica para monitorar a resposta à terapia imunossupressora. Cerca de 80-95% dos pacientes com HAI respondem à terapia padrão com prednisolona e azatioprina, apresentando diminuição de pelo menos 50% dos valores iniciais das atividades das aminotransferases e da concentração de IgG dentro de três meses. As doses são tituladas de acordo com os valores das aminotransferases e de IgG, sendo progressivamente reduzidas para doses de manutenção conforme estes parâmetros se aproximam do intervalo normal de referência, o que, na maioria dos pacientes, é alcançado em até um ano a partir do início do tratamento. Contudo, a “remissão bioquímica” não representa uma resposta completa. Geralmente, é necessário pelo menos um ano adicional de tratamento antes da remissão histológica completa ser alcançada. Atualmente, recomenda-se a manutenção do tratamento por pelo menos dois anos (preferencialmente quatro), paralelamente ao monitoramento regular das atividades das aminotransferases e da concentração de IgG; antes de qualquer tentativa de suspender o tratamento, deve-se confirmar a remissão histológica. Raramente suspendem-se todos os imunossupressores, talvez porque o esforço para tanto não seja rotineiro, mas a diminuição gradual das doses de prednisolona para quantidades bem pequenas, ou sua retirada completa, é possível, de modo a imunossupressão passar a ser mantida exclusivamente com azatioprina. Se a suspensão completa do tratamento com imunossupressores for alcançada, o paciente deverá ser monitorado indefinidamente, pois mesmo uma resposta histológica completa não significa uma “cura verdadeira”, e existe risco de recidiva da doença durante toda a vida. Esta se manifesta por um incremento das atividades das aminotransferases plasmáticas e da concentração de IgG. É importante ressaltar que a interpretação dos resultados dos testes bioquímicos não deve-se concentrar exclusivamente no limite superior de referência para os diversos parâmetros, mas sim considerar o que deve ser normal para cada paciente individualmente. Por

definição, metade da população normal apresenta valores mais baixos do que a média geométrica dos intervalos de referência. Assim, para estes indivíduos, o aumento de um parâmetro para (ou imediatamente acima) o limite superior de referência pode representar a duplicação de seu valor normal.

CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA (CBP)

Esta é uma condição colestática crônica de causa desconhecida em que ocorre a destruição dos ductos biliares septais e interlobulares. As mulheres são acometidas com frequência muito maior do que os homens. A maioria dos pacientes apresenta prurido, icterícia e sintomas não específicos, como cansaço e dor hepática. Contudo, um número crescente tem sido diagnosticado incidentalmente quando testes hepáticos anormais, particularmente o aumento da atividade da fosfatase alcalina, são detectados durante avaliações oportunistas. Apesar de a CBP ser considerada uma doença hepática autoimune, e estudos familiares e com gêmeos sugerirem que existe um componente genético significativo, trata-se claramente de uma doença complexa, e houve pouco progresso na identificação dos genes responsáveis.

Testes hepáticos funcionais bioquímicos revelam um quadro colestático característico que envolve, conforme a doença progride, aumento da fosfatase alcalina plasmática (ALP, do inglês *alkaline phosphatase*) (de origem biliar), aumento da concentração de bilirrubina e redução da albumina. As concentrações plasmáticas das IgMs pentamérica e monomérica estão frequentemente elevadas (ver em HAI). Os testes sorológicos mais específicos avaliam a presença de anticorpos antimitocondriais (AMA, do inglês *antimitochondrial antibodies*), que são detectáveis em aproximadamente 95% dos pacientes. Os anticorpos antimitocondriais reconhecem diversos autoantígenos distintos, mas os mais típicos de CBP são os anticorpos M2, que reagem contra epítomos dos componentes E2 do complexo piruvato desidrogenase (PDC-E2, do inglês *pyruvate dehydrogenase complex*), da oxoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCOADH-E2, do inglês *branched chain oxoacid dehydrogenase*) e dos complexos oxoglutarato desidrogenase. Testes laboratoriais, principalmente a concentração de bilirrubina plasmática, são utilizados para avaliar o prognóstico (p. 252).

COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA (CEP)

Esta é uma doença progressiva caracterizada por inflamação difusa e fibrose do sistema biliar extra-hepático e/ou intra-hepático, o que leva à obliteração dos ductos intra-hepáticos e, eventualmente, à cirrose biliar (ver a seguir). O diagnóstico baseia-se em achados peculiares na colangiografia, associados a características clínicas, histológicas e bioquímicas compatíveis, e na exclusão de diversas outras condições conhecidas que causam colangite esclerosante secundária, como cálculos biliares e cirurgia prévia do trato biliar. Homens são acometidos mais frequentemente do que mulheres e, novamente, apesar de ser considerada uma doença autoimune, a patologia é geneticamente complexa e permanece pouco caracterizada.

Com o advento da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), a CEP começou a ser diagnosticada mais precocemente em sua história natural, especialmente a partir do achado inicial de TFH anormais persistentes em pacientes com doença intestinal inflamatória, que coexiste com CEP em mais de 50% dos casos. Nos estágios iniciais, costuma ocorrer uma discreta elevação das atividades das aminotransferases plasmáticas e um aumento moderado da ALP, seguindo-se sua progressão, durante vários anos, para uma condição colestática muito grave, com icterícia intensa. Neste estágio, a atividade da ALP frequentemente alcança mais de dez vezes o limite superior de referência. Por fim, a insuficiência hepática resulta em óbito, exceto se houver a possibilidade de realizar um transplante hepático. Todavia, sabe-se que pode ocorrer recidiva da doença no órgão transplantado. A deterioração clínica rápida associada a um quadro colestático progressivo pode indicar o desenvolvimento de colangiocarcinoma, uma complicação com um risco estimado de 10-15% durante a vida nestes pacientes. A concentração de CA19-9 pode estar elevada na presença de um colangiocarcinoma, mas não representa em um achado específico, uma vez que o CA19-9 também está aumentado em outras doenças hepáticas colestáticas. A retenção de cobre parece ser uma característica comum das condições colestáticas crônicas: na CEP, a maior parte dos pacientes apresenta concentrações hepáticas de cobre elevadas (de ordem similar àquela observada na doença de Wilson e na cirrose biliar primária) e a concentração urinária de cobre também costuma estar aumentada. Entretanto, ao contrário da doença de Wilson, as concentrações plasmáticas de cobre e de ceruloplasmina permanecem dentro do intervalo de referência (p. 271).

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

O consumo excessivo de álcool (etanol) é a causa mais comum de doença hepática no Ocidente, apesar de frequentemente ser apenas uma parte de um amplo espectro de danos sociais, psicológicos e patológicos relacionados com o álcool. A evidência mais recente sugere que o próprio álcool é a causa primária de danos no fígado, apesar da má nutrição associada ser possivelmente um fator contribuinte. Considerando que existe uma enorme variação na quantidade de álcool ingerida por

diferentes indivíduos, no intervalo de tempo em que ele é consumido e na suscetibilidade individual para a injúria tecidual, não surpreende que os efeitos adversos no fígado variem bastante.

Metabolismo do etanol

O álcool é absorvido no estômago e no intestino delgado. A absorção é mais eficiente quando não há outro alimento (especialmente carboidratos) no intestino e quando sua concentração no líquido ingerido é da ordem de 20%.

O fígado é exposto à concentração mais alta de álcool no sangue, em decorrência do suprimento sanguíneo pela veia porta hepática, sendo responsável por mais de 95% de seu metabolismo. A concentração alcançada após a ingestão de uma quantidade padrão de etanol depende, entre outros fatores, do sexo, do peso, da exposição prévia ao álcool, do tipo de bebida alcoólica e da taxa de esvaziamento gástrico. O etanol é oxidado a acetaldeído em maior parte pela enzima citosólica álcool desidrogenase, mas também, principalmente em altas concentrações, pelo sistema citocromo P450. O acetaldeído é particularmente tóxico. Na mitocôndria, ele é metabolizado pela aldeído desidrogenase a acetato, o qual, por sua vez, é oxidado a dióxido de carbono e água nos tecidos periféricos. Os dois sistemas enzimáticos podem ser induzidos pelo álcool. Os efeitos metabólicos e de intoxicação são mediados diretamente pelo etanol, mas é provável que o acetaldeído seja um fator importante para a geração de danos teciduais por meio da formação de adutos que, por sua vez, ocasionam o prejuízo funcional das proteínas hepáticas. O metabolismo do etanol também predispõe a diversos problemas metabólicos, como hipoglicemia e acidose não respiratória (Cap. 40).

A patologia do fígado na doença hepática alcoólica

Foram descritos três padrões de alteração histológica do tecido hepático associados à ingestão de etanol, apesar de existir considerável sobreposição entre eles e de todos poderem eventualmente estar presentes. O fígado gorduroso (esteatose) parece ser uma resposta ao consumo excessivo de álcool em todos os indivíduos. É considerada uma característica reversível, capaz de se resolver com a abstinência, e que não progride para doença hepática crônica quando se mantém a abstinência. Na hepatite alcoólica, o aspecto é de esteatose, embora em alguns casos também ocorram características associadas à hepatite de interface. Esta representa uma condição grave, com acentuada predisposição à progressão para fibrose e cirrose – o terceiro e último estágio da doença hepática alcoólica crônica. Outras alterações morfológicas podem ser observadas em pacientes portadores de doenças coexistentes. Por exemplo, indivíduos com hemocromatose hereditária ou hepatite C crônica possivelmente apresentam maior risco de desenvolver doença hepática em decorrência do álcool, e a porfiria cutânea tarda com frequência está associada ao consumo excessivo de álcool.

Anormalidades bioquímicas

Esteatose alcoólica. As alterações bioquímicas são mínimas e consistem em hiperbilirrubinemia subclínica e elevação muito pequena das atividades das aminotransferases plasmáticas. Em raras ocasiões, ocorre o desenvolvimento de síndrome colestática; entretanto, se houver icterícia evidente, deve-se considerar a associação de pancreatite alcoólica levando à obstrução biliar. Episódios de *delirium tremens* e miopatia alcoólica podem gerar um incremento acentuado das atividades das aminotransferases plasmáticas. A atividade da γ GT plasmática está elevada na maior parte dos pacientes (embora não seja um achado específico), mas costuma indicar a indução da enzima, em vez de injúria hepática.

Hepatite alcoólica. Existe um amplo espectro de gravidade associado a este diagnóstico histológico, variando desde a síndrome clássica, caracterizada por icterícia intensa prolongada, insuficiência hepática, febre e leucocitose, até a ausência completa de sintomas e sinais físicos. Geralmente, a hepatite alcoólica ocorre após episódios de ingestão de grande quantidade de álcool e quando os indivíduos ingeriram bebidas alcoólicas em excesso durante vários anos. Os testes laboratoriais revelam anemia, normalmente associada à leucocitose, e elevação consistente das atividades das aminotransferases. Entretanto, os valores de AST raramente são dez vezes maiores do que o limite superior de referência e os valores de ALT costumam ser mais baixos. Isto resulta em uma razão AST:ALT > 2, sendo que um valor menor do que este em indivíduos com hepatite sugere que o álcool não é o principal fator etiológico.

Alcoolismo e hemocromatose. A sobrecarga de ferro é comum na doença hepática alcoólica, e possivelmente ocorre em 50% dos pacientes (p. 270). Eventualmente, ela pode progredir para um grau semelhante ao observado na hemocromatose hereditária, e o paciente pode apresentar anormalidades dos parâmetros bioquímicos relacionados com o *status* de ferro e a função endócrina similares. Em maior frequência, o consumo excessivo de álcool parece desmascarar a hemocromatose em pacientes portadores desta doença genética.

Porfiria cutânea tarda. De modo similar à hemocromatose, esta condição determinada geneticamente, caracterizada por lesões cutâneas bolhosas decorrentes da exposição solar, doença hepática e sobrecarga de ferro, frequentemente é encaminhada ao atendimento médico após o consumo excessivo de álcool. O defeito bioquímico responsável é a deficiência de uroporfirinogênio descarboxilase ([Cap. 28](#)).

Uso de testes laboratoriais na prática clínica

Os testes bioquímicos de ingestão de álcool e seu uso abusivo estão incluídos em três categorias:

- Dosagem do álcool ou de seus metabólitos, p. ex. etanol, etil glicuronídeo, etil sulfato, 5-hidroxitriptofol
- Avaliação do efeito do álcool no metabolismo proteico, ou seja, transferrina deficiente em carboidrato
- Avaliação da extensão da injúria hepática associada à ingestão excessiva de álcool pela dosagem das enzimas plasmáticas.

O álcool e seus metabólitos

A saturação das vias normais de metabolização do álcool resulta na indução de vias secundárias, com a formação de metabólitos com alta especificidade para o consumo excessivo de álcool: a glicuronidação, levando à formação de etil glicuronídeo (EtG); a sulfatação, para formação de etil sulfato (EtS); e a incorporação em 5-hidroxitriptamina para formar 5-hidroxitriptofol. O etanol permanece detectável no sangue ou na urina apenas durante 24–36h, mesmo após a ingestão de quantidades significativas, de modo que resultados falso-negativos podem ser obtidos em indivíduos que ingerem álcool de modo abusivo, caso eles permaneçam em abstinência durante 1–2 dias antes do teste. A razão 5-hidroxitriptofol:ácido 5-hidroindol acético urinária tem, aproximadamente, 100% de especificidade para o consumo excessivo de álcool, apesar da espectrometria de massa ser necessária para sua quantificação; entretanto, este teste ainda não foi adotado na rotina clínica. Recentemente, tem aumentado o interesse na dosagem de EtG e EtS, uma vez que estes metabólitos têm alta especificidade para o uso abusivo de álcool e podem ser detectados na urina até 72–90h após o consumo em excesso. Existe um imunoenensaio comercial capaz de detectar EtG, mas a avaliação combinada de EtG e EtS requer a espectrometria de massa. Muitos pesquisadores preferem o último método, uma vez que existem relatos de resultados de EtG falso-positivos e falso-negativos quando há infecção urinária com bactérias capazes tanto de remover o glicuronídeo quanto de realizar a glicuronidação do etanol *in vitro*. Assim, o etil glicuronídeo e o EtS oferecem a possibilidade de se identificar os indivíduos que ingerem álcool de maneira abusiva, o que era difícil de ser alcançado antigamente.

Efeitos do álcool no metabolismo das proteínas

A transferrina deficiente em carboidrato (CDT, do inglês *carbohydrate deficient transferrin*) é definida como as formas asialo- e disialo- da transferrina, que costumam corresponder a <1,6% do total de transferrina encontrada no plasma. A formação de CDT é diretamente proporcional à ingestão de álcool: o etanol (ou seus metabólitos) parece inibir as enzimas responsáveis pela adição das cadeias laterais de carboidrato e induzir a sialidase, que remove os resíduos terminais de ácido siálico das cadeias laterais. A porcentagem de CDT é independente da extensão de qualquer injúria hepática relacionada com o álcool, exceto em pacientes com doença hepática colestática grave, em que a remoção diminuída pode ocasionar um resultado elevado falso. A insuficiência hepática pode provocar dificuldades analíticas na dosagem da CDT devido à baixa concentração de transferrina total, em decorrência de sua síntese reduzida. Como a meia-vida plasmática da CDT é de 10–14 dias, um aumento da porcentagem da CDT é altamente sugestivo da ingestão crônica de álcool em excesso, com sensibilidade e especificidade de, aproximadamente, 85%. A avaliação da concentração sérica de imunoglobulina também pode ser útil, pois a doença hepática alcoólica frequentemente está associada ao aumento seletivo de IgA (ver HAI e CBP).

Enzimas plasmáticas

A esteatose alcoólica pode provocar um aumento das aminotransferases e da γ -GT, que é reversível com a abstinência, embora o grau da elevação não se correlacione bem com a extensão dos danos hepáticos avaliados histologicamente. A progressão para a cirrose costuma ser acompanhada por anormalidades das atividades das enzimas plasmáticas, que frequentemente sugerem colestase intra-hepática; entretanto, em alguns pacientes com cirrose estabelecida que deixam de consumir álcool, elas podem voltar à normalidade. Para uma discussão mais detalhada, com o papel da dosagem da AST mitocondrial, ver [Capítulo 13](#).

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

A DHGNA compreende um espectro de condições, variando desde simples esteatose hepática (acúmulo excessivo de gordura nos hepatócitos) até doença hepática crônica em estágio final: estas condições estão claramente associadas à epidemia de obesidade e diabetes reconhecida nas populações ocidentais. Antes considerada uma condição rara e relativamente benigna, que se desenvolvia principalmente em mulheres de meia-idade associada à obesidade, à resistência insulínica e à hipertrigliceridemia, a DHGNA está emergindo como uma das causas mais comuns de doença hepática crônica. A esteatose é uma resposta adaptativa do fígado à resistência insulínica. Quando ela é acompanhada por injúrias endógenas, como danos provocados por radicais livres e oxidativos, disfunção mitocondrial e endotoxemia, os próprios resultando em parte de quantidades excessivas de gordura nas células do fígado, ocorre a indução de uma condição inflamatória denominada esteato-hepatite não alcoólica (NASH, do inglês *non-alcoholic steatohepatitis*) em indivíduos suscetíveis. As características histológicas típicas são esteatose micro e macrovesicular, inflamação lobular e portal leve a moderada (frequentemente com pequenos aglomerados de polimorfos), balonismo de células hepáticas e fibrose perissinusoidal. Corpúsculos de Mallory hialinos (tipicamente associados à doença hepática crônica) também podem estar presentes. A esteato-hepatite não alcoólica pode induzir fibrose e, em alguns indivíduos, este processo resultará em cirrose, com todas as suas complicações associadas, como o carcinoma hepatocelular. Infelizmente, nos dias atuais, não é possível prever quais indivíduos sofrerão com a progressão da doença. Os testes de função hepática são pouco ou moderadamente anormais ao diagnóstico na maioria dos pacientes, mas estudos longitudinais indicam que a progressão da fibrose pode ocorrer, mesmo com o retorno das atividades das aminotransferases para níveis normais em resposta ao emagrecimento.

O CONCEITO DE CIRROSE

A cirrose não é um diagnóstico clínico, mas uma descrição patológica do fígado em que há:

- Fibrose hepática difusa
- Regeneração nodular
- Um distúrbio da arquitetura hepática normal, ou seja, uma distorção da relação normal dos tratos portais às veias centrais (Cap. 13).

A cirrose é o resultado final das doenças hepáticas crônicas, que costumam estar associadas a episódios recorrentes de necrose, morte celular e tentativas do fígado de regenerar. O distúrbio da função hepática ocorre não apenas devido à cirrose *per se*, que exerce pouco efeito sobre os TFH padrão, mas devido ao dano contínuo às células hepáticas mediado imunologicamente, à capilarização dos sinusoides em decorrência da fibrose (Cap. 13) e, eventualmente, aos efeitos de um agente deflagrador, como o álcool. As tentativas de realizar o diagnóstico da cirrose por qualquer outro método diferente do histológico não são confiáveis.

Uma grande parte da hepatologia clínica é ocupada pelo diagnóstico e pelo manejo das complicações da cirrose: encefalopatia hepática, ascite e síndrome hepatorenal, infecções, malignidades hepáticas primárias e disfunção endócrina.

Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é observada em pacientes com cirrose avançada, sendo que um fator precipitante, como administração de um sedativo, grande ingestão de proteínas (como sangue de varizes hemorrágicas), infecções ou desequilíbrio eletrolítico, geralmente pode ser identificado. É particularmente frequente em indivíduos que foram submetidos a desvios portocavais para o tratamento de hipertensão portal. De modo similar à encefalopatia associada à insuficiência hepática aguda, a gravidade desta condição é graduada de I – IV:

I Vigilante, mas com *asterixe* (“tremor hepático” ou *flapping*), inversão do ritmo circadiano

II Confuso, desorientado, pensamento lentificado, comportamento inapropriado

III Agitado, agressivo, sonolento, introspectivo

IV Coma

O diagnóstico é essencialmente clínico e, apesar da descrição de achados eletroencefalográficos característicos, eles não são utilizados para diagnóstico. De modo semelhante, a concentração sanguínea de amônia geralmente está aumentada, mas não se correlaciona bem com o grau de encefalopatia.

Distúrbios vasculares na cirrose

A cirrose caracteriza-se pelo desenvolvimento de vasodilatação sistêmica, o que resulta na diminuição do volume efetivo de sangue arterial, na resistência vascular sistêmica baixa e na circulação hiperdinâmica, com função cardíaca aumentada. O mecanismo subjacente a estas alterações não é bem conhecido, mas provavelmente envolve a elevação da síntese vascular de óxido nítrico, devido à atividade aumentada da óxido nítrico sintase induzível, bem como ao aumento da produção de

prostaciclina e de outros vasodilatadores como o glucagon, a substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina. Em resposta à vasodilatação, são desencadeados diversos sistemas homeostáticos, como aumento da atividade simpática renal, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento da produção do hormônio antidiurético (ADH). Em alguns pacientes, a resistência vascular e o volume de sangue arterial efetivo são restaurados, enquanto em outros, principalmente quando a cirrose é agravada por hipertensão portal grave, a retenção hídrica e a vasoconstrição são insuficientes para restaurar o volume sanguíneo circulante, de modo que estes indivíduos apresentam hipotensão e uma circulação hiperdinâmica, junto com alta concentração plasmática de renina, noradrenalina (norepinefrina) e ADH. Estes hormônios exercem um efeito intenso na vasculatura renal, provocando vasoconstrição progressiva e redução do fluxo plasmático e da filtração glomerular, o que resulta em acentuada retenção de água e sal. Estas alterações têm papel fundamental no desenvolvimento de ascite.

Ascite

A ascite, o acúmulo excessivo de fluido extracelular na cavidade peritoneal (mais de 30L em alguns pacientes), geralmente é uma complicação tardia da cirrose. Dois fatores principais estão na base de seu desenvolvimento, sendo eles a hipertensão portal atuando sobre os sinusoides e a retenção de água e sódio. A hipertensão portal ocorre conforme a cirrose se desenvolve, como consequência da deposição progressiva de colágeno no interior do espaço de Disse e da formação nodular, o que resulta no distúrbio da arquitetura vascular do fígado. O aumento da resistência ao fluxo portal e a elevação da pressão hidrostática no interior dos sinusoides favorecem a transudação do fluido tecidual para dentro da cavidade peritoneal. A hipertensão portal é um fator permissivo fundamental no desenvolvimento da ascite. O segundo fator essencial para o desenvolvimento da ascite é, conforme já mencionado, a retenção de água e sal, sendo que o aumento da reabsorção de sódio ocorre tanto nos túbulos renais proximais quanto nos distais. Em alguns pacientes com ascite, são encontradas concentrações normais de aldosterona. Isso sugere que o aumento da sensibilidade renal a este hormônio pode ser responsável pela elevação da reabsorção de sódio nos túbulos distais. O papel da hipoalbuminemia no desenvolvimento da ascite em pacientes com doença hepática é controverso. Alguns consideram que ela é importante para direcionar a coleção de fluido ao espaço peritoneal, enquanto outros acreditam que a concentração de albumina plasmática exerce pouca influência na formação da ascite. Por outro lado, eles sugerem que, como o gradiente de pressão oncótica por meio dos sinusoides é baixo (porque a albumina atravessa as fenestras), a ascite só se desenvolve quando a filtração transinusoidal excede a capacidade de drenagem do sistema linfático, como ocorre em pacientes com hipertensão portal.

Habitualmente, a ascite desenvolve-se em pacientes com doença avançada, descompensada; entretanto, a tendência à retenção de sal está presente antes de a ascite de fato surgir, e um aumento súbito da ingestão de sal da dieta pode desencadear a formação de ascite, que desaparece espontaneamente quanto a ingestão de sal é restrita. A retenção excessiva de água, ocasionando hiponatremia, é frequente, sendo atribuída aos mecanismos descritos previamente. Entretanto, além da cirrose, existem diversas doenças hepáticas e não hepáticas ([Quadro 14.2](#)) que podem levar à formação de ascite, de modo que o estabelecimento do diagnóstico preciso é essencial para a conduta correta.

Se os THF padrão estiverem anormais em um paciente com ascite, é provável que uma das doenças hepáticas listadas no [Quadro 14.2](#) seja a responsável, e frequentemente já se sabe que um paciente que desenvolve ascite tem cirrose. Contudo, pacientes com doença hepática podem desenvolver ascite por motivos diferentes de cirrose. Por exemplo, pacientes com cirrose alcoólica podem desenvolver ascite tuberculosa, ascite pancreática ou ascite “maligna” se for diagnosticado subsequentemente um carcinoma hepatocelular. Geralmente, causas cardíacas podem ser diagnosticadas com segurança por meio da clínica, mas outras causas podem ser difíceis de serem distinguidas; por isso, a investigação laboratorial exerce uma função importante. Para ser analisado, o fluido ascítico deve ser aspirado empregando-se uma agulha com calibre 18 e uma seringa. As investigações e suas interpretações estão demonstradas na [Tabela 14.3](#). É importante reconhecer que a retenção de sódio não é uma característica diagnóstica específica da ascite cirrótica: pode ocorrer retenção de sódio igualmente intensa na ascite maligna.

QUADRO 14.2

Causas hepáticas e não hepáticas de ascite.

Doenças hepáticas primárias

- Cirrose (de qualquer tipo)
- Síndrome de Budd-Chiari (trombose das veias hepáticas)
- Insuficiência hepática aguda e subaguda
- Trombose da veia porta – raramente, e tardia na história natural

Doenças não hepáticas

- Malignidades abdominais

- Insuficiência cardíaca
- Pericardite constrictiva
- Síndrome nefrótica
- Peritonite (principalmente tuberculosa)
- Doença pancreática
- Desnutrição proteico-calórica
- Hipotireoidismo (raramente)

TABELA 14.3 Diagnóstico diferencial de ascite baseado em inspeção e testes laboratoriais.

	Inspeção direta	Conteúdo proteico (g/L)	Células	Bactéria
Cirrose não complicada	Clara	<25	<500/mm ³ (células mononucleares)	Ausente
Malignidade intra-abdominal	Clara	>25	Células malignas (e eritrócitos)	Ausente
Peritonite tuberculosa	Turva	>25 ^b	Leucócitos (principalmente linfócitos)	Bacilo acidorresistente
Linfoma abdominal	Quilosa ^a	Ver nota abaixo ^c	Ausente	Ausente

^aA ascite quilosa provavelmente representa o escape da linfa esplâncnica para dentro da ascite.

^bAs concentrações podem ser menores quando a ascite cirrótica é complicada pela tuberculose.

^cA característica laboratorial típica é a concentração elevada de triglicerídeos.

Os valores para proteína ascítica demonstrados na Tabela 14.3 têm a função apenas de direcionar a interpretação do resultado. Exceções são frequentes, e sua utilidade clínica é limitada; contudo, à medida que as alterações se tornam mais intensas, sua especificidade diagnóstica aumenta. Assim, uma concentração proteica <10g/L não é infrequente na cirrose não complicada, embora teoricamente elimine o risco de doença maligna. Por outro lado, as concentrações proteicas >35g/L são a regra para ascites malignas e incomuns na cirrose não complicada.

Diversos testes já foram propostos com o intuito de aumentar a especificidade da dosagem da proteína ascítica total para diferenciar entre a ascite cirrótica e a maligna. Entre eles, inclui-se o cálculo do gradiente entre a albumina plasmática e a ascítica, e a quantificação da atividade da desidrogenase láctica ascítica ou da concentração do colesterol ascítico (Fig. 14.2). A atividade da adenosina deaminase >60U/L na ascite é particularmente sensível e específica para a ascite tuberculosa.

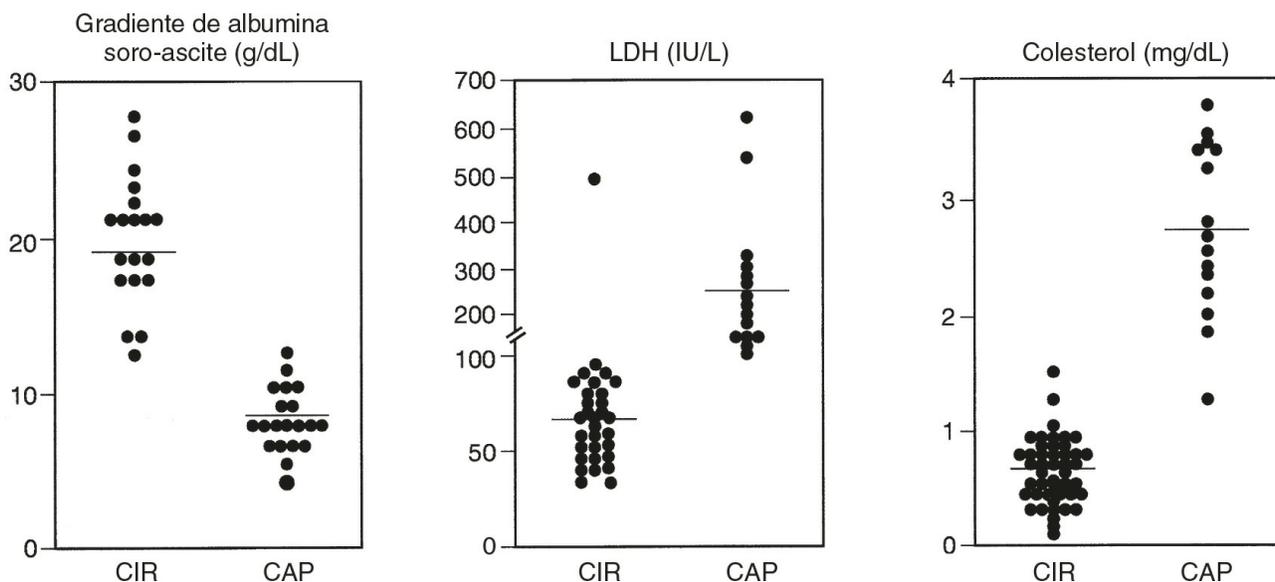


FIGURA 14.2 ■ Gradiente de albumina plasma ascite, concentração de lactato desidrogenase (LDH) no fluido ascítico e colesterol em pacientes com cirrose (CIR) e carcinomatose peritoneal (CAP). Reproduzida com permissão de Arroyo V et al. Ascites, renal failure and electrolyte disorders in cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. In: McIntyre N et al. (eds). Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford University Press; 1991.

Monitoramento do tratamento da ascite

Em geral, o tratamento da ascite decorrente de cirrose consiste na combinação entre a restrição de sal da dieta e a terapia diurética, embora a paracentese com infusão de albumina esteja sendo empregada de modo mais amplo atualmente. O objetivo deve ser alcançar uma perda líquida de fluido de 500mL/24h até o desaparecimento da ascite. As concentrações plasmáticas de ureia, creatinina, sódio e potássio devem ser avaliadas diariamente a partir do início do tratamento. A elevação da ureia ou da creatinina plasmática e a queda da concentração plasmática de sódio (<130mEq/L) indicam injúria renal aguda iminente e devem sinalizar a redução do tratamento diurético. Os diuréticos não devem ser utilizados quando o sódio plasmático for <125mEq/L. A concentração plasmática da creatinina é o teste mais útil, uma vez que a síntese prejudicada da ureia em

pacientes com cirrose tornam a ureia plasmática um indicador menos sensível da função renal. O potássio plasmático requer monitoramento minucioso se a furosemida estiver sendo utilizada, devido ao risco de hipocalcemia, que pode precipitar a encefalopatia. Além disso, a hipercalemia também faz isso, o que pode ocorrer com a espironolactona se surgirem danos renais.

Lesão renal aguda

O estabelecimento da lesão renal aguda (LRA) é indicado pela elevação da concentração plasmática de creatinina e ureia e, geralmente, mas não sempre, pela redução do volume urinário para $<300\text{mL}/24\text{h}$. Uma complicação particularmente perigosa, conforme mencionado, é a hipercalemia. Provavelmente, o desenvolvimento destas condições em pacientes com doença hepática acelera a encefalopatia. O principal problema clínico nestes pacientes é uma forma idiopática de LRA amplamente conhecida como “síndrome hepatorenal” (a seguir), que costuma estar associada a doença hepática avançada, ascite e encefalopatia. Esta síndrome não deve ser confundida com diversas outras situações em que a doença renal e a doença hepática coexistem: doença policística, infecções como leptospirose, insuficiência circulatória e glomerulonefrite por imunocomplexos associada à infecção pelo vírus da hepatite B ou à presença de crioglobulinas na infecção da hepatite C. A injúria renal aguda também pode-se desenvolver quando pacientes cirróticos perdem fluido em excesso e após cirurgias para o tratamento de icterícia obstrutiva. Esta última síndrome é causada por necrose tubular aguda, mas o mecanismo permanece desconhecido.

A síndrome hepatorenal (SHR)

Esta condição também é conhecida como insuficiência renal funcional (IRF). Seu aspecto característico é a aparência normal dos rins quando analisados histologicamente, ou seja, ocorre um distúrbio da função, mas não da estrutura; especificamente, a aparência típica de necrose tubular aguda não está presente. Além disso, o prejuízo é progressivo e não é revertido pela reposição hídrica. Isso sugere que não se trata simplesmente de um distúrbio pré-renal. A patogênese precisa é desconhecida, mas são fatores associados aqueles detalhados na seção anterior de anormalidades vasculares na cirrose, que ocasionam intensa vasoconstrição renal, resultando na diminuição do fluxo sanguíneo renal e na redução da taxa de filtração glomerular. A insuficiência renal funcional ocorre classicamente em pacientes com doença hepática crônica avançada, embora também possa aparecer na doença hepática aguda grave.

Em pacientes com cirrose avançada conhecida, a condição pode ser diagnosticada por meio de testes laboratoriais simples e observação clínica. O fluxo urinário reduzido e a elevação das concentrações plasmáticas de ureia e creatinina são comuns a todas as formas de LRA, mas a característica típica da IRF, que a distingue da necrose tubular aguda, é o grau intenso de retenção de sódio (Tabela 14.4). Em geral, a concentração urinária de sódio é $<12\text{mEq/L}$ e frequentemente $<5\text{mEq/L}$. A osmolalidade urina:plasma costuma ser >1 , o que contrasta com os pacientes com necrose tubular aguda, cuja concentração urinária de sódio é invariavelmente $>12\text{mEq/L}$ e frequentemente $>20\text{mEq/L}$, e cuja osmolalidade urina:plasma é cerca de 1. A infusão de terlipressina, um agonista não seletivo dos receptores V_1 de vasopressina, junto com a albumina, reverte a IRF em aproximadamente 75% dos pacientes.

TABELA 14.4 Diagnóstico diferencial do prejuízo renal na cirrose.

	Doença pré-renal	Insuficiência renal funcional	Necrose tubular aguda
Concentração urinária de sódio (mEq/L)	<12	<12	>12
Osmolalidade urina:plasma	$>1,15$	1,1-1,15	$<1,1$
Resposta à expansão do volume	Sim	Não	Não

É importante ressaltar que, apesar destes testes serem típicos, existem exceções, sobretudo nos pacientes recentemente tratados com diuréticos.

Hormônios sexuais e suas proteínas de ligação

Os homens com cirrose frequentemente são impotentes, inférteis e feminilizados (ou seja, eles podem apresentar ginecomastia, distribuição feminina de pelos corporais e atrofia testicular). Os profissionais dos Estados Unidos, onde o álcool é responsável por uma grande porcentagem de todas as doenças hepáticas crônicas, tendem a atribuir estes sintomas ao álcool, ao invés da doença hepática crônica. No Reino Unido, pelo menos 50% dos pacientes com cirrose são portadores de doença não relacionada com o álcool e, a despeito disso, também se observa frequentemente a disfunção sexual. Isso sugere que é mais provável que o álcool possa atuar tanto por si próprio quanto em combinação com a doença hepática crônica para provocar este distúrbio. As alterações bioquímicas e endócrinas que acompanham a doença hepática crônica são bem reconhecidas atualmente, mas elas não se correlacionam bem com os sintomas clínicos.

Esta seção descreve as alterações em testes endócrinos que são encontradas em pacientes com doença hepática de etiologias e gravidade variadas, mas é importante ressaltar que as modificações descritas não são necessariamente a causa dos sintomas. A discussão adiante refere-se, principalmente, aos homens; o efeito da doença hepática na função sexual em mulheres tem sido bem menos investigado.

Fisiologia e bioquímica

Este tópico é discutido em detalhes no [Capítulo 23](#), mas um resumo está apresentado aqui por *conveniência*. O principal andrógeno circulante é a testosterona secretada pelas células de Leydig (50 a 100mg/24h), sob o controle do hormônio luteinizante (LH, do inglês *luteinizing hormone*). O efeito androgênico da androstenediona, e de outros andrógenos adrenais, como a deidroepiandrosterona, decorre, provavelmente, de sua conversão periférica em testosterona. A testosterona pode ser metabolizada em seu metabólito mais ativo diidrotestosterona (DHT) por 5α -redução, ou em estrógenos (por aromatização), ou ainda pode ser degradada no fígado, que é responsável pela eliminação de cerca de 50% da testosterona durante a primeira passagem nos homens. Estrógenos também circulam nos homens, sendo o mais potente o estradiol (estritamente 17β -estradiol, mas frequentemente abreviado em E₂), que é derivado da aromatização da testosterona. A testosterona e o 17β -estradiol circulam ligados à albumina (baixa afinidade, ligação insaturada) e à globulina ligante de hormônios sexuais (SHBG, do inglês *sex hormone-binding globulin*, alta afinidade, ligação saturada). Apenas uma pequena parcela de cada um desses hormônios permanece em estado livre, e presume-se que esta seja a fração biologicamente ativa. A espermatogênese está sob o controle do hormônio folículo estimulante (FSH, do inglês *follicle stimulating hormone*), embora o LH também seja necessário, pois atua indiretamente sobre os túbulos seminíferos estimulando a secreção de testosterona pelas células de Leydig adjacentes.

Alterações em homens com cirrose

Na maioria dos homens com doença hepática bem compensada, a concentração plasmática de testosterona total é próxima ao limite inferior do intervalo de referência e diminui conforme a doença progride. Por outro lado, a concentração de estradiol geralmente é próxima ao limite superior do intervalo de referência e aumenta com a progressão da doença, de modo que a razão de estradiol por testosterona é, portanto, elevada. Devido à concentração de SHBG também ser invariavelmente alta e à afinidade da SHBG pela testosterona ser consideravelmente maior do que pelo estradiol, a razão de estrógeno livre por testosterona livre é ainda maior. A baixa concentração de testosterona é atribuída à diminuição da produção testicular e ocorre a despeito da queda da taxa de eliminação metabólica causada pela alta concentração de SHBG. A concentração elevada de estrógeno não decorre da eliminação hepática prejudicada, como se pensou originalmente; o aumento da produção, provavelmente devido à maior aromatização periférica, parece ser o mecanismo mais provável.

Na presença de baixa concentração de testosterona, espera-se que ocorra um aumento compensatório da secreção do hormônio luteinizante (LH) pela glândula pituitária, mas nem sempre isto acontece. Isso sugere que um defeito testicular primário frequentemente é complicado pela disfunção hipotalâmica-pituitária. À medida que a doença progride, a concentração de LH tende a diminuir. Portanto, as anormalidades características devem ser representadas como um espectro ([Tabela 14.5](#)). Alterações similares, mas menos pronunciadas, ocorrem em mulheres pós-menopausa com doença hepática crônica. Três quartos dos homens com cirrose apresentam oligospermia, que está associada a concentrações plasmáticas normais de FSH. A ausência da elevação compensatória de FSH tem sido atribuída a um defeito hipotalâmico que é característico de pacientes com cirrose. A ausência de atrofia testicular, o LH normal ou uma resposta normal de LH ou FSH ao clomifeno ou a hormônios liberadores de gonadotrofinas predizem a recuperação da função sexual em homens alcoólatras que se privam do consumo adicional de álcool.

TABELA 14.5 Alterações das concentrações plasmáticas dos hormônios sexuais em homens com doença hepática crônica, com relação à sua gravidade.

	Cirrose bem compensada	Cirrose descompensada
Testosterona (T)	Baixa/normal	Baixa
17β -estradiol (E ₂)	Alta/normal	Alta
SHBG	Alta	Alta
Razão E ₂ /T Total	Alta	Muito alta
LH	Normal	Baixa

O hipogonadismo é uma característica proeminente em homens com hemocromatose hereditária. Diferentemente da situação com outros tipos de cirrose, como a decorrente do álcool, a impotência pode ocorrer muito precocemente nesta doença (e até

mesmo antes do desenvolvimento da cirrose). Provavelmente, isso se deve à combinação de hipogonadismo hipogonadotrófico, cirrose hepática e neuropatia autonômica diabética concomitantes. A disfunção pituitária, que provavelmente é o fator mais importante, é causada pela deposição seletiva de ferro nas células que secretam as gonadotrofinas. As concentrações plasmáticas de LH (e prolactina) estão abaixo do normal na maioria dos homens com hipogonadismo clínico associado à doença hepática.

Alterações da função hepática durante a gestação

Anormalidades (ocasionalmente intensas) nos TFH podem ocorrer durante a gestação normal. Elas foram atribuídas, não sem justificativas, às mudanças hormonais e existe evidência experimental de que os estrógenos estão envolvidos. Assim, anormalidades similares também são observadas em mulheres que fazem uso de pílulas contraceptivas ou outras preparações estrogênicas.

A alteração mais pronunciada é uma tendência à colestase no último trimestre – colestase intra-hepática gestacional. As atividades plasmáticas de γ GT e ALP aumentam ao final da gestação, sendo a última atribuída em grande parte à ALP placentária. Entretanto, em uma pequena porcentagem de mulheres esta tendência é exagerada, e ocorre o desenvolvimento de sintomas de icterícia e/ou prurido. Apesar de diferentes denominações serem dadas dependendo do sintoma predominante, eles provavelmente constituem uma parte de um espectro. Sinais e sintomas desaparecem dentro de poucos dias, ou até horas, após o parto, mas reaparecem com variados graus de intensidade em gestações posteriores ou durante a exposição a preparações contendo estrógeno. Os familiares do sexo feminino de pacientes com colestase intra-hepática gestacional têm risco aumentado de desenvolver a mesma síndrome. A concentração plasmática de ácidos biliares totais costuma estar aumentada em 5–10 vezes e, em alguns casos, esta é a única anormalidade.

A doença hepática grave, levando à insuficiência hepática aguda, é uma complicação rara da gestação. Apesar de essas condições provavelmente representarem um processo clínico patológico contínuo, as características clínicas e o tempo de duração durante a gestação, os resultados de testes laboratoriais e as consequências maternas e fetais possibilitam a diferenciação entre fígado gorduroso agudo da gestação, síndrome “hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas” (HELLP, do inglês *haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*) e dano hepático na eclâmpsia e hiperêmese da gravidez (*hyperemesis gravidarum*). A ruptura hepática é uma complicação rara do fígado gorduroso e da síndrome HELLP, com alto índice de mortalidade. Com a introdução amplamente difundida do teste para hepatite viral na gestação e os exames laboratoriais bioquímicos, tornou-se evidente que TFH anormais podem ocorrer em até 3% das gestações. Os detalhes da investigação apropriada e a conduta para a doença hepática na gestação estão disponíveis em textos especializados.

Não surpreendentemente, o estrógeno piora o defeito de excreção nos pacientes com a síndrome de Dubin-Johnson (Cap. 13), e estes pacientes com frequência se apresentam inicialmente com, ou sofrem de, aumento da icterícia durante a gestação ou na primeira exposição a pílulas contraceptivas. A gestação e as pílulas contraceptivas também estão associadas ao desenvolvimento de tumores hepáticos benignos e ao aumento da coagulação sanguínea, levando à trombose da veia hepática, mas estas duas complicações são muito raras.

Alterações no perfil hormonal durante ou após a gestação também podem precipitar, ou exacerbar, a HAI preexistente em mulheres. Eventualmente, esta condição rara se manifesta pela primeira vez durante o segundo ou terceiro trimestre gestacional, ou no período pós-parto imediato. Mais frequentemente, pacientes com HAI preexistente que estavam em tratamento de indução da remissão experimentam exacerbações de suas doenças durante ou após a gravidez. Estas exacerbações são imprevisíveis e, portanto, pacientes com HAI que engravidam necessitam de monitoramento mais frequente das atividades das aminotransferases plasmáticas durante a gestação e até seis meses após o parto, a fim de que sua terapia imunossupressora possa ser aumentada (ou reintroduzida) em um estágio precoce para evitar o desenvolvimento de insuficiência hepática subaguda, que carrega um alto risco tanto para a mãe quanto para o feto. Os mecanismos subjacentes a estes efeitos das alterações hormonais na atividade desta doença não estão bem compreendidos, mas se sabe que os hormônios exercem um efeito intenso no sistema imune. Desse modo, concentrações altas de estrógeno e prolactina promovem em grande parte uma resposta imune mediada por células, enquanto concentrações baixas de estrógeno e altas de progesterona favorecem o mecanismo mediado por anticorpos.

Intolerância à glicose

A maioria dos pacientes com cirrose hepática apresenta intolerância à glicose. Provavelmente, isto decorre da resistência insulínica relacionada com a captação periférica de glicose e à síntese de glicogênio nos músculos. A concentração plasmática de insulina durante o jejum é elevada, devido à combinação de diminuição da extração hepática, ao aumento da secreção e ao desvio portossistêmico.

A hipoglicemia é rara nas doenças hepáticas, provavelmente devido à vasta reserva funcional do fígado, e em tese está confinada a pacientes com insuficiência hepática aguda, galactosemia, fructosemia ou, ainda mais raramente, malignidades hepáticas primárias. A hipoglicemia pode ocorrer na insuficiência hepática aguda, podendo ser grave e persistente; por este motivo, estes pacientes devem ser rotineiramente mantidos em infusão de glicose, especialmente durante sua transferência entre hospitais.

Em pacientes com diabetes melito tipo 2 e doença hepática que necessitam de tratamento com hipoglicemiantes orais, as biguanidas geralmente são evitadas, pois oferecem perigo de acidose láctica. A maioria das sulfonilureias são metabolizadas no fígado, e as que têm meia-vida plasmática longa devem ser evitadas em pacientes com doença hepática, devido ao risco de hipoglicemia decorrente do acúmulo do fármaco.

FÁRMACOS E O FÍGADO

Os testes bioquímicos exercem papel fundamental no reconhecimento e no monitoramento dos efeitos adversos dos fármacos terapêuticos. Um Encontro Internacional para Consenso esclareceu a melhor terminologia a ser utilizada para relatar e reconhecer tais reações, bem como para inferir causalidade por meio da relação temporal entre a administração do fármaco e a suposta disfunção hepática. É importante enfatizar que esta discussão não diz respeito a pacientes com doença hepática, mas a pacientes com outras condições que desenvolvem alguma forma de disfunção hepática durante ou após o tratamento. A [Tabela 14.6](#) relaciona as definições e fornece alguns exemplos clássicos. Na ausência de evidência histológica, o termo “injúria hepática induzida por fármaco” é preferível a “hepatite” ou “cirrose”. Quase todas as condições patológicas descritas neste capítulo podem ser causadas por fármacos, substâncias químicas ou toxinas. Recomendam-se ao leitor textos detalhados sobre possíveis associações possíveis entre a doença hepática e os xenobióticos.

TABELA 14.6 Critérios definidos para a classificação dos danos hepáticos induzidos por fármacos.

	Teste laboratorial	Razão ALT/ALP (R)	Exemplos	
			Aguda	Crônica
Hepatocelular	ALT > 2 × LSIN	R > 2	Paracetamol, isoniazida	Metildopa, dantroleno
Colestático	ALP > 2 × LSIN	R < 2	Esteróides anabólicos	Fenotiazinas
Misto	ALT e ALP > 2 × LSIN	2 < R < 5	Clorpromazina	Ajmalina

LSINR, Limite superior do intervalo (de referência) normal.

DOENÇA NEOPLÁSICA DO FÍGADO E DO TRATO BILIAR

De modo similar aos de outros órgãos, os tumores hepáticos são classificados como benignos ou malignos, e os últimos são subclassificados como primários (relativamente raros) ou secundários (relativamente comuns). Tumores hepáticos benignos têm pequena importância clínica, exceto por sua eventual associação ao uso de contraceptivos orais e sua crescente detecção incidental durante exames de imagem por ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC). Tem sido difícil e controverso definir se lesões ocupando espaços no fígado que foram detectadas incidentalmente devem ou não ser investigadas com maior profundidade: a maior parte delas é benigna e sem significância clínica. Todavia, elas devem ser investigadas devido às consequências devastadoras de não diagnosticar um eventual tumor maligno que, quando detectado precocemente, é passível de ressecção cirúrgica. Em geral, os TFH são normais em indivíduos portadores de lesões benignas, e não há dúvidas quanto à necessidade de investigação complementar se eles estiverem anormais em qualquer aspecto.

No Ocidente, as lesões malignas do fígado costumam ser depósitos metastáticos de tumores primários do intestino, pâncreas, pulmão ou mama. Os TFH anormais não fornecem nenhuma informação específica acerca do sítio primário de um tumor que metastatiza para o fígado. Por outro lado, as metástases raramente terão tamanho suficiente para serem detectadas por exames de imagem em indivíduos com TFH normais. A quantificação do antígeno carcinoembriogênico (CEA, do inglês *carcinoembryonic antigen*) tem pequena utilidade diagnóstica, mas sua dosagem seriada após a ressecção do tumor primário colorretal pode fornecer evidências precoces da recorrência da doença, especialmente no fígado.

Carcinoma hepatocelular e α -fetoproteína

O câncer de fígado primário é relativamente raro no Ocidente, mas sua incidência tem aumentado, em parte, como consequência da elevação da prevalência de hepatite C crônica. Entretanto, em nível mundial, o carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias malignas mais comuns e que progride mais rapidamente. Em mais de 75% dos pacientes, ele se desenvolve como uma complicação da cirrose hepática. O carcinoma hepatocelular é um dos poucos tumores que têm um

marcador sorológico, a α -fetoproteína (AFP), a qual é bastante útil clinicamente e amplamente disponível, apesar de sua sensibilidade ser apenas da ordem de 80%, uma vez que nem todos os tumores secretam esta proteína. Normalmente, o intervalo de referência para AFP utilizado é $<10\mu\text{g/mL}$, sendo que valores de até $10^7\mu\text{g/mL}$ são observados em pacientes com CHC. Teoricamente, valores $>500\mu\text{g/mL}$, junto com um quadro clínico adequado, são diagnósticos de CHC, mas existe uma “área obscura” entre 10 e $500\mu\text{g/mL}$ em que valores similares podem ser observados em pacientes com doença hepática crônica não complicada associada à regeneração hepática.

Infelizmente, muitos pacientes com tumores pequenos e potencialmente ressecáveis são incluídos nesta “área obscura” e, conseqüentemente, muitos esforços para melhorar a especificidade do teste têm sido feitos. Uma elevação estável da concentração de AFP dentro da “área obscura” é particularmente sugestiva de alterações malignas. Além disso, existem evidências de que uma alta porcentagem da AFP originada nas células malignas é hiperfucosilada. Assim, é possível que esteja disponível futuramente um teste de rotina capaz de detectar esta fração. Além de sua utilização para o diagnóstico do CHC, a concentração de AFP é amplamente empregada para monitorar a resposta à terapia, uma vez que sua concentração diminui e aumenta de acordo com a massa tumoral.

Um tipo raro de CHC, a variante fibrolamelar, caracteriza-se por sua ocorrência em adolescentes, ausência de AFP e melhor prognóstico do que os outros tipos de CHC. Geralmente, as concentrações plasmáticas da proteína de ligação a B_{12} insaturada (UBBP, do inglês *unsaturated B_{12} binding protein*) e da neurotensina estão extremamente elevadas. Entretanto, o diagnóstico é feito com base na análise histológica, apesar de as dosagens de UBBP e neurotensina poderem ser utilizadas para monitorar o tratamento.

NUTRIÇÃO PARENTERAL

As anormalidades dos TFH são frequentemente detectadas em pacientes que recebem nutrição parenteral (NP) e costumam surgir durante ou após a segunda semana de terapia. Ocorre um aumento de ALP e aminotransferases duas vezes maior que o limite superior de referência em até 50% dos pacientes, mas poucos realmente desenvolvem icterícia clínica. Em geral, a lesão histológica subjacente é a esteatose, e parece não existir dúvidas de que o excesso de provisão de calorias e o desequilíbrio da solução infundida (principalmente quando se utiliza exclusivamente glicose como fonte de energia, em vez de glicose e lipídeos) estão envolvidos. Já foi amplamente questionada a potencial hepatotoxicidade das emulsões gordurosas, mas isto ocorre apenas quando são utilizadas concentrações muito altas.

A possibilidade de que as alterações nos TFH sejam atribuídas a complicações específicas da condição para a qual a NP está sendo utilizada, provavelmente, veio à mente. Uma complicação adicional da NP é o desenvolvimento de coledocite biliar e da colecistite acalculosa. Nos neonatos, especialmente nos prematuros, o desenvolvimento de doenças hepáticas relacionadas com a NP pode limitar seu uso. Nestas crianças, a lesão hepática varia desde colestase leve associada à esteatose até colestase grave, cirrose e insuficiência hepática.

INFECÇÕES BACTERIANAS

A bacteremia extra-hepática costuma estar associada a TFH anormais e, principalmente em jovens, à icterícia. O quadro habitual é o de colestase, apesar de que em condições específicas, por exemplo, na síndrome do choque tóxico (decorrente de infecção por *Staphylococcus aureus*), o quadro pode ser mais parecido com o das hepatites.

A peritonite bacteriana espontânea pode ocorrer em indivíduos com ascite e doença hepática, na ausência de qualquer origem intra-abdominal aparente. A condição pode ser clinicamente silenciosa, sendo as únicas manifestações a encefalopatia, a deterioração da função renal e a piora dos TFH. A detecção rápida é essencial e o diagnóstico baseia-se na quantificação dos leucócitos polimorfonucleares na ascite e na coloração de Gram de um *pellet* celular obtido por centrifugação (Tabela 14.7). A cultura bacteriana da ascite deve ser realizada por meio da inoculação direta do líquido ascítico fresco drenado para dentro de um frasco contendo meio de cultura no mesmo local em que foi realizada a drenagem, uma vez que o transporte do líquido ascítico ao laboratório de microbiologia resulta na diminuição significativa da taxa de sucesso de identificação do organismo infeccioso. O organismo responsável costuma ser *Escherichia coli* ou outro organismo relacionado com o intestino e, em menor frequência, pneumococos.

TABELA 14.7 Relação entre sinais clínicos e conteúdo do fluido ascítico em pacientes com ascite.

	Sinais clínicos de peritonite	Análise do fluido ascítico		
		Número de PMN	Coloração de Gram	Cultura
Normal/estéril	Nenhum	<250	–	Negativa
“Bacterascite”	Nenhum	<250	±	Positiva

Neutrocítica cultura negativa ou "provável" peritonite	Sim	>500		Negativa
"Peritonite silenciosa"	Mínimos ^a	>500	±	Positiva
Peritonite bacteriana espontânea	Sim	>250	±	Positiva

^aAlguns pacientes apresentam febre ou dor abdominal, mas sem sinais de peritonismo. PMN, leucócitos polimorfonucleares. (Rolando N, Wyke R J. Gut 1991:S25-8).

DISTÚRBIOS METABÓLICOS HEREDITÁRIOS QUE ENVOLVEM O FÍGADO

Sobrecarga de ferro e hemocromatose hereditária

O ferro é um metal tóxico, de modo que o equilíbrio de ferro em todo o organismo é rigorosamente regulado na mucosa duodenal através do controle da quantidade de ferro absorvido da dieta. A excreção de ferro é limitada e, como não existe um mecanismo que regule sua eliminação, o balanço positivo de ferro leva ao aumento de sua concentração tecidual. O termo hemocromatose refere-se ao grupo de distúrbios genéticos em que, como resultado da absorção excessiva de ferro da dieta e do balanço positivo de ferro em longo prazo, sua deposição provoca danos teciduais, principalmente no fígado, no pâncreas, no coração, na glândula pituitária anterior e nas articulações. A hemossiderose consiste na sobrecarga de ferro sem danos teciduais, frequentemente um estágio precoce do acúmulo de ferro, enquanto a hemocromatose secundária ocorre em condições que requerem diversas transfusões sanguíneas e em alguns outros distúrbios hematológicos.

Apesar de ter sido previamente considerada um distúrbio causado por um único gene, sabe-se hoje em dia que a hemocromatose pode ser causada por mutações em diversos genes as quais parecem exercer funções distintas no metabolismo do ferro. A forma mais comum de hemocromatose, encontrada quase exclusivamente em descendentes de indivíduos do norte da Europa, é causada pela homozigose de uma mutação de baixa penetrância, C282Y, no gene da hemocromatose hereditária, *HFE* (do inglês *hereditary haemochromatosis gene*). Esta condição afeta principalmente os homens e caracteriza-se pelo acúmulo insidioso de ferro, com o surgimento tardio dos primeiros sintomas e sinais da sobrecarga de ferro, por volta da quarta ou da quinta décadas de vida. Os heterozigotos para a mutação C282Y não desenvolvem sobrecarga de ferro, apesar de anormalidades pequenas nas concentrações plasmáticas de ferro e de ferritina ocorrerem em, aproximadamente, 15% destes indivíduos. Em casos muito raros, o estabelecimento da hemocromatose em adultos está associado a mutações no *TfR2*, o gene que codifica o receptor 2 da transferrina, uma glicoproteína de superfície celular envolvida no transporte de ferro e na sua captação pelas células, incluindo os hepatócitos.

O grupo heterogêneo de distúrbios, em que o acúmulo de ferro é um processo muito rápido, que se manifesta em torno da segunda ou da terceira décadas de vida e afeta homens e mulheres igualmente, chama-se hemocromatose juvenil. Apesar de a doença hepática estar invariavelmente presente, habitualmente como cirrose, a apresentação clínica nesta forma genética de sobrecarga de ferro se dá por insuficiência cardíaca ou endócrina. A hemocromatose juvenil é causada por mutações em *HJV* e *HAMP*, genes que codificam a hemojuvelina e a hepcidina, respectivamente. O processo de acúmulo de ferro resultante da herança digênica de mutações em *HFE* e *TfR2*, genes normalmente associados à hemocromatose que se instala nos adultos, pode ser tão rápido como o que ocasiona o fenótipo da hemocromatose juvenil. A identificação recente da hepcidina, o hormônio regulador do ferro, forneceu uma ligação entre *HFE*, *TfR2* e *HJV*, uma vez que mutações nestes genes, e no próprio *HAMP*, provocam a perda da produção de hepcidina pelo fígado. Este peptídeo atua inibindo a absorção de ferro da dieta e a liberação de ferro de seus sítios de armazenamento e reciclagem. Todas essas formas de sobrecarga de ferro são caracterizadas pela deficiência de hepcidina e parece que as proteínas codificadas pelos genes *HFE*, *TfR2* e *HJV* funcionam como sensores do *status* de ferro na membrana do hepatócito, atuando na cascata molecular anteriormente ao *HAMP*. Hoje em dia, a genotipagem de mutações no *HFE* é uma parte essencial do diagnóstico da hemocromatose. As mutações nos demais genes são tão raras que não são incluídas nas análises genéticas de rotina. Uma variação adicional da hemocromatose está associada a mutações na ferroportina, um gene que codifica o receptor da hepcidina.

A penetrância do genótipo C282Y homozigoto na hemocromatose relacionada com o *HFE*, definida por sobrecarga de ferro grave com danos teciduais que se manifestam como cirrose e diabetes tipo 1, é baixa, provavelmente na ordem de aproximadamente 1 a 2%. A penetrância bioquímica, definida por um aumento da saturação da transferrina de >60% e uma elevação mínima da concentração plasmática de ferritina, provavelmente acomete entre 20-50% dos indivíduos homozigotos. Outros *loci* gênicos indeterminados e possíveis fatores ambientais provavelmente determinam a penetrância, mas não foram caracterizados até o momento.

O diagnóstico clínico da hemocromatose em um indivíduo com sobrecarga de ferro grave pode ser feito com base nos sinais da doença hepática, glicosúria e uma aparência acinzentada da pele, mas a confirmação do diagnóstico depende totalmente de testes genéticos e laboratoriais. As investigações fundamentais são as concentrações plasmáticas de ferro e de ferritina e a saturação da transferrina. Em um paciente com penetrância gênica completa, geralmente a concentração plasmática de ferro no jejum é >223µg/dL (intervalo de referência 56–167µg/dL) e a saturação de transferrina costuma ser >60%. A concentração

plasmática de ferritina, que é aproximadamente proporcional ao excesso de ferro, costuma ser $>1.000\mu\text{g/L}$ (limite superior do intervalo de referência $200\text{--}300\mu\text{g/L}$) e começa a se elevar quando os estoques hepáticos de ferro excedem duas vezes o intervalo de referência.

Se esses testes sugerirem sobrecarga de ferro e os testes de função hepática estiverem anormais, deve-se realizar uma biópsia do fígado para avaliar o grau de prejuízo hepático. A coloração histológica para o ferro (utilizando a coloração de Perls) fornece uma avaliação semiquantitativa do grau de sobrecarga de ferro, mas a quantidade de ferro em uma biópsia também pode ser quantificada diretamente por espectrofotometria de massa acoplada por indução (ICP-MS, do inglês *inductively coupled mass spectrophotometry*). O intervalo de referência é de até cerca de $20\mu\text{mol/g}$ de peso seco do fígado, e encontram-se $>40\mu\text{mol/g}$ de peso seco do fígado em pacientes com hemocromatose. Em doenças de menor gravidade, quando o paciente tem <40 anos de idade, a ferritina plasmática é $<1.000\mu\text{g/L}$, os TFH são normais e a genotipagem confirma a mutação C282Y em homozigose. Assim, não é indicada a biópsia hepática, uma vez que a cirrose provavelmente ainda não se desenvolveu.

O tratamento envolve a venossecção semanal até que o paciente comece a desenvolver anemia por deficiência de ferro e a concentração plasmática de ferritina diminua para cerca de $50\mu\text{g/L}$. Uma vez que 500mL de sangue contém aproximadamente 250mg de ferro, o ferro total do organismo no momento do diagnóstico pode ser calculado a partir do volume total removido. Em um indivíduo com acúmulo de ferro, geralmente é da ordem de $10\text{--}25\text{g}$, comparado com menos de 4g nos indivíduos normais. Os mesmos resultados podem ser obtidos a partir do conhecimento da concentração plasmática de ferritina, que também pode ser utilizada para monitorar o progresso do tratamento ($1\mu\text{g/L}$ de ferritina é equivalente a, aproximadamente, 8mg de ferro). Exceto quando a cirrose já está instalada, a coleta de sangue evita a progressão da doença hepática. O alto risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular permanece em pacientes tratados com cirrose. Também é importante investigar os familiares do paciente com hemocromatose por meio da genotipagem do *HFE*, de modo ao tratamento poder ser instituído se necessário, antes do surgimento de danos hepáticos. A ferritina plasmática e a saturação da transferrina são os testes bioquímicos mais sensíveis para a detecção pré-sintomática em estudos populacionais.

Doença de Wilson

A doença de Wilson é uma doença de herança autossômica recessiva do metabolismo do cobre, com prevalência mundial de cerca de $1:30.000$ e taxa de portadores de $1:90$. Neste distúrbio, ocorre o depósito excessivo de cobre no fígado, nos rins, no cérebro, nos olhos e em outros tecidos. Similar à hemocromatose, é uma doença tratável e, por isto, sua importância na doença hepática é desproporcional à sua raridade. A doença hepática é o aspecto mais proeminente em cerca de 40% dos pacientes, sendo que os demais exibem complicações neurológicas, psiquiátricas ou hematológicas. A manifestação hepática varia amplamente, desde o desenvolvimento assintomático da cirrose até o surgimento agudo, frequentemente acompanhado por hemólise e evidência de disfunção renal tubular, que pode progredir para insuficiência hepática fulminante. Nestes pacientes, a detecção de uma atividade muito baixa da fosfatase alcalina plasmática (ALP) pode ser um indicador útil da doença de Wilson: acredita-se que o aumento intenso e transiente do cobre sanguíneo promova a incorporação de cobre, em vez de zinco, nos sítios ativos da ALP, reduzindo sua atividade. O acúmulo de cobre nos olhos está relacionado com o aparecimento dos anéis de Kayser-Fleischer na córnea (detectáveis pelo exame com lâmpada de fenda), apesar de eles nem sempre estarem presentes. No cérebro, o depósito de cobre causa sintomas neurológicos (Cap. 36).

O defeito na doença de Wilson é atribuído a mutações no gene *ATP7B* no cromossomo 13 (no *locus* 13q14.3), que provoca danos na excreção de cobre ATPase-dependente. Até o momento, mais de 200 mutações já foram identificadas, e a maioria dos pacientes é composta por heterozigotos compostos. Contudo, em alguns pacientes com a doença de Wilson clássica, não foram encontradas mutações no gene *ATP7B*. Apesar disso, a progressão da doença pode ser efetivamente retardada pelo tratamento (ver adiante). Desse modo, todos os parentes de primeiro grau de pacientes com doença de Wilson devem ser investigados, inicialmente por testes bioquímicos, para identificar irmãos assintomáticos que, eventualmente, poderão se beneficiar da intervenção terapêutica precoce.

Entre os portadores da doença hepática crônica, a elevação das aminotransferases é dita como inapropriadamente baixa para o grau de inflamação hepática e a ALP costuma estar dentro do intervalo de referência, ou baixa em pacientes que sofreram depleção de zinco. Pode ocorrer anemia hemolítica de baixo grau, levando à hiperbilirrubinemia leve, com o aumento do risco para cálculos biliares de pigmentos. A deposição de cobre pode ocasionar disfunção renal tubular com perda de potássio, glicose, aminoácidos e fosfato.

Diagnóstico

O diagnóstico ou a exclusão da doença de Wilson têm importância fundamental para os pacientes e seus familiares. Raramente, é tão linear quanto pode parecer nos livros textos. Se houver qualquer dúvida acerca do diagnóstico, deve-se procurar

TABELA 14.8 Achados laboratoriais típicos na doença de Wilson e em outras condições em que a doença de Wilson pode ser considerada como diagnóstico diferencial.

Teste (intervalo de referência)	Doença de Wilson					
	Doença hepática crônica	Insuficiência hepática fulminante	Assintomática	Necrose hepática aguda ^a	Colestase crônica ^b	Cirrose da infância indiana
Testes de função hepática	Ligeiramente anormais	Extremamente alterados	Normais	Extremamente alterados	Colestáticos	Ligeiramente anormais
Cobre plasmático total (63-190µg/dL)	Variável	>190	Variável	>95	>159	>159
livre (<12µg/dL)	>63	>63	>12	<12	<12	<12
Ceruloplasmina plasmática (200-400mg/L)	<200	<200, mas pode ser normal	<270	100-270	200-400	200-400
Cobre urinário basal (0,25-0,75µmol/24h)	>2	>15	>1	<15	>1	>0.75
penicilamina estimulado	>20 vezes aumentado	>10 vezes aumentado				
Cobre hepático (1µ mol/g peso seco)	4-20	20-40	1-4	<1	2-15	1-4

^aQualquer doença hepática grave.

^bCondições como cirrose biliar primária e colangite esclerosante.

- 1. Uma baixa concentração plasmática de ceruloplasmina.** Mais de 90% dos pacientes apresentam valores abaixo do intervalo de referência de 200–400mg/L. A única exceção é quando existe doença hepática muito “ativa”, em que os valores podem estar contidos dentro da parte inferior do intervalo de referência. Cerca de 10% dos portadores assintomáticos também apresentam uma baixa concentração plasmática de ceruloplasmina. A síntese de ceruloplasmina é induzida por esteroides e a concentração plasmática, mais alta em mulheres que utilizam pílulas contraceptivas orais ou terapia de reposição hormonal.
- 2. Uma baixa concentração plasmática de cobre.** Geralmente, ela está abaixo do limite inferior do intervalo de referência, mas valores similares podem ser encontrados em associação a outros distúrbios e, assim, não tem especificidade diagnóstica. Aproximadamente 90% (63–159 µg/dL) do cobre plasmático está irreversivelmente ligado à ceruloplasmina. O restante (<12µg/dL), denominado cobre “livre”, está fracamente ligado à albumina e a aminoácidos. Uma concentração plasmática de cobre “livre” >44µg/dL é teoricamente diagnóstica de doença de Wilson, mas estes valores são encontrados em apenas cerca de 50% dos pacientes. Uma concentração plasmática normal de cobre total frequentemente pode ser observada em pacientes com danos agudos dos hepatócitos, devido à liberação do cobre aprisionado no fígado.
- 3. Uma alta concentração de cobre tecidual.** É extremamente importante que seja feito o diagnóstico da doença de Wilson antes da realização da biópsia de fígado, a fim de que seja coletada uma amostra de tecido adequada para estimar a concentração hepática de cobre. Vale a pena coletar duas amostras para garantir a disponibilidade de material suficiente, sendo uma para a análise histológica de rotina e outra para estimar o cobre tecidual, o que diminui o risco de um valor baixo falso decorrente de erro na amostragem. Todavia, as concentrações hepáticas de cobre podem estar aumentadas em doenças hepáticas colestáticas distintas da doença de Wilson, o que reduz a especificidade do teste.

A combinação de uma concentração plasmática de cobre muito baixa com uma concentração tecidual de cobre muito alta é diagnóstica da doença de Wilson, especialmente se forem detectados os anéis de Kayser-Fleischer. Entretanto, não é raro a biópsia de fígado ser contraindicada devido a uma coagulopatia grave ou que as concentrações teciduais não sejam suficientemente altas para fazerem o diagnóstico. Desse modo, podem ser necessários outros testes confirmatórios. O mais confiável deles (e o mais simples de ser realizado) é o teste da penicilamina. Este teste envolve a coleta de duas amostras de urina de 24h, para estimar o cobre antes e após a administração da D-penicilamina. Ela é administrada na forma de duas doses orais de 500mg, uma no início e outra no meio do segundo período de 24h. Um aumento de 10–20 vezes na excreção urinária de cobre 24h após a administração da penicilamina praticamente confirma o diagnóstico de doença de Wilson. Os avanços das técnicas de sequenciamento de DNA têm permitido que o diagnóstico molecular esteja mais prontamente disponível, sendo útil principalmente para o diagnóstico de irmãos assintomáticos quando uma mutação familiar no gene *ATP7B* for identificada.

Conduta em longo prazo da doença de Wilson hepática

A doença de Wilson é tratada com penicilamina, que promove uma melhora gradual dos TFH padrão. O uso da penicilamina tem como objetivo aumentar a excreção urinária de cobre e, assim, reduzir o cobre no organismo. A despeito da eficácia

inquestionável deste fármaco na doença de Wilson, evidências recentes demonstram que as concentrações hepáticas de cobre não são alteradas significativamente e que o mecanismo de ação da penicilamina é consideravelmente mais complexo do que se pensava originalmente.

A terapia com penicilamina está associada a inúmeras reações adversas, como erupções cutâneas, proteinúria, leucopenia e trombocitopenia. Particularmente, é importante investigar a presença de proteínas na urina durante o tratamento com penicilamina, pois o fármaco pode precipitar o aparecimento de diversas condições mediadas imunologicamente, incluindo uma forma de síndrome nefrótica e a síndrome de Goodpasture. O tratamento deve ser mantido durante toda a vida, e até mesmo uma interrupção curta pode levar à insuficiência hepática fatal. O hidrocloreto de trientina é um tratamento de segunda linha efetivo para pacientes intolerantes à penicilamina. Uma vez que alguns indivíduos acham desagradável ou incômodo ingerir os comprimidos de penicilamina, e algumas crianças não, ou não se lembram de terem achado, se qualquer sintoma da doença se manifestar, deve-se suspeitar da adesão ao tratamento. O zinco tem sido usado em monoterapia em crianças com doença de Wilson; ele atua como um estimulador da metalotioneína da mucosa intestinal, que se liga ao cobre e promove sua excreção pelas fezes. Acredita-se que o melhor indicador de que uma dose efetiva está sendo consumida é a permanência de uma baixa concentração plasmática de cobre. O uso de zinco em monoterapia em adultos é controverso, e em qualquer caso só deve ser introduzido após o tratamento com penicilamina ou trientina durante alguns anos. O monitoramento com testes de função hepática e dosagens do cobre urinário durante toda a vida é obrigatório na doença de Wilson.

Cirrose da infância indiana

Acreditava-se que esta condição, que afeta crianças pequenas, estava confinada ao subcontinente indiano. O fígado é extremamente fibrótico e as concentrações teciduais de cobre são da mesma ordem daquelas observadas na doença de Wilson (Tabela 14.8). Atualmente, observam-se variantes em outras áreas geográficas e parece que diferentes mecanismos podem levar à mesma doença hepática crônica em estágio terminal. A variedade do subcontinente indiano provavelmente é uma cirrose da infância que requer uma alta exposição ambiental ao cobre para se expressar de maneira completa, como o cobre fornecido em excesso pela dieta (proveniente de leite armazenado em recipientes de cobre). Nos Estados Unidos, um processo colestatóico parece estar na base de uma forma semelhante de cirrose com altas concentrações teciduais de cobre. É provável que haja um defeito genético de excreção deletério. A ingestão de arsênico também tem sido associada. A penicilamina pode ser efetiva quando é fornecida antes de a descompensação se desenvolver.

Deficiência de α_1 -antitripsina

A deficiência desta glicoproteína, que é uma enzima que atua como antiprotease, predominantemente inibindo a elastase, está associada a doenças hepáticas e pulmonares. A condição é herdada em codominância e, na forma clássica da doença, a análise histológica de amostras de biópsia hepática revela glóbulos PAS positivos característicos resistentes à diástase, no interior dos tratos portais. Estes glóbulos representam o acúmulo da proteína defeituosa dentro do retículo endoplasmático. O mecanismo de injúria das células do fígado, que frequentemente progride para cirrose, é pouco compreendido.

O gene que codifica a α_1 -antitripsina (α_1 -AT) está localizado no cromossomo 14 (no *locus* 14q32.1). Mais de 90 variantes genéticas já foram descritas, sendo que a maioria delas é extremamente rara e está associada à produção da enzima funcional em quantidades normais. As diferentes variantes (fenótipos) podem ser identificadas por sua migração em focalização isoelétrica. A nomenclatura convencional descreve os diversos fenótipos pelas letras “Pi” (do inglês *protease inhibitor*) seguindo-se um código alfabético relacionado com sua migração. O fenótipo mais comum (normal) é designado “M” (média) e é adicionalmente subdividido em, pelo menos, oito subtipos (M1, M2, M3 etc.). Das mutações que resultam em deficiência de α_1 -AT, as duas mais frequentes são designadas “S” (lenta, do inglês *slow*) e “Z” (muito lenta), sendo que os homocigotos são descritos como PiSS ou PiZZ, heterocigotos compostos com fenótipos incompletos como PiSZ, e heterocigotos como PiMS ou PiMZ. O fenótipo S está associado, principalmente, à doença pulmonar, enquanto o fenótipo Z está fortemente associado tanto à doença pulmonar quanto à hepática. Outros fenótipos raros também estão relacionados com a doença hepática (S_{Iiyama}, M_{Malton}, Pi_{King}) (Cap. 43).

Indivíduos com fenótipos incompletos podem manifestar (ou serem identificados incidentalmente) a qualquer momento, desde a infância até a velhice. O período mais importante é durante as primeiras semanas de vida, sendo que cerca de 25% dos casos da síndrome de hepatite neonatal decorre desta condição. A associação à doença hepática é bastante variável. Algumas crianças, especialmente aquelas que não apresentam sintomas na infância, podem nunca desenvolver doença hepática, enquanto outras podem progredir rapidamente para cirrose e óbito decorrente de insuficiência hepática. O alelo Z causa a substituição Glu342Lys na proteína, o que resulta na formação de polímeros que são retidos pelo retículo endoplasmático dos hepatócitos. Estes polímeros são degradados por diferentes mecanismos, como os sistemas proteassoma-ubiquitina e lisossomo-autofagia. Existe variação interindividual significativa na capacidade destes sistemas, o que pode ser

responsável pela variação da extensão da doença hepática nos indivíduos afetados. O acúmulo de polímeros de α_1 -AT no fígado faz com que apenas 10–15% das moléculas de α_1 -AT produzidas cheguem à circulação. Isto consiste na base dos testes iniciais de investigação, uma vez que as concentrações plasmáticas de α_1 -AT são baixas (tipicamente 1–2mg/dL, normal 10–20mg/dL). A α_1 -antitripsina é um reagente positivo de fase aguda e o aumento da síntese de α_1 -AT durante uma resposta inflamatória ou um dano hepatocelular agudo pode causar a liberação dos polímeros acumulados, aumentando a concentração plasmática para dentro do intervalo de referência. Nessas situações, as estratégias para investigar uma possível deficiência de α_1 -AT devem contemplar a fenotipagem e/ou a genotipagem.

As porfirias hepáticas

Estas condições são assim denominadas porque o principal órgão no qual ocorre a produção excessiva das porfirinas ou de seus precursores é o fígado (Cap. 28). Entretanto, os quatro tipos (porfiria intermitente aguda, coproporfiria hereditária, porfiria *variegata* e porfiria por deficiência de ácido 5-aminolevulínico desidratase ou Doss) não apresentam nenhuma manifestação hepática, exceto por ligeira elevação ocasional das atividades das aminotransferases e pelo aumento da incidência de carcinoma hepatocelular em pacientes com porfiria intermitente aguda. A porfiria cutânea tarda foi descrita anteriormente (p. 262). A porfirinúria assintomática (decorrente principalmente da coproporfirina) é comum em diversas doenças hepáticas agudas e em tumores hepáticos. Na porfiria eritropoética, o fígado tem atuação reduzida na superprodução de protoporfirina, mas as complicações hepáticas eventualmente podem surgir: elas consistem em cálculos biliares e cirrose, associados à deposição intensa de protoporfirina.

Fibrose cística

Um amplo espectro de complicações hepatobiliares da fibrose cística tem sido reconhecido conforme um maior número de crianças sobrevive até a idade adulta, como resultado de melhoras no tratamento das complicações pulmonares dessa doença. Na infância, a fibrose cística pode-se manifestar como colestase neonatal, frequentemente associada a íleo meconial. Crianças mais velhas podem desenvolver a síndrome do fígado gorduroso, mas o principal problema é a cirrose biliar focal, que progride para a cirrose generalizada, com todas as suas complicações associadas, conforme já descrito. A doença biliar extra-hepática, com estenoses do ducto biliar comum distal, também é frequente, apesar de ela, por si só, provavelmente não estar diretamente envolvida na patogênese da doença hepática. A investigação laboratorial é importante no diagnóstico desta condição (Cap. 25), mas os TFH são totalmente inespecíficos e servem apenas para indicar a presença de anormalidades hepáticas. Os testes de função hepática têm sido empregados para monitorar a resposta à terapia com ácido ursodeoxicólico.

Outras doenças metabólicas hereditárias

O diagnóstico, a conduta e o aconselhamento genético em crianças com erros inatos do metabolismo compreendem uma grande parte da hepatologia pediátrica. Os distúrbios também ilustram diversos aspectos do metabolismo intermediário. A maioria delas é rara, e poucos laboratórios terão uma vasta experiência. Os tipos mais comuns serão discutidos brevemente neste capítulo, com considerações mais detalhadas na lista de leitura complementar ao final do capítulo.

Tirosinemia

Esta é uma condição autossômica recessiva, que possui dois tipos. O tipo I decorre da deficiência de fumarilacetato hidrolase (Fig. 14.3) e é o único distúrbio de origem genética do metabolismo de aminoácidos que foi identificada até o momento como causa significativa de doença hepática. O tipo II decorre da deficiência da tirosina aminotransferase e não está associado a danos hepáticos.

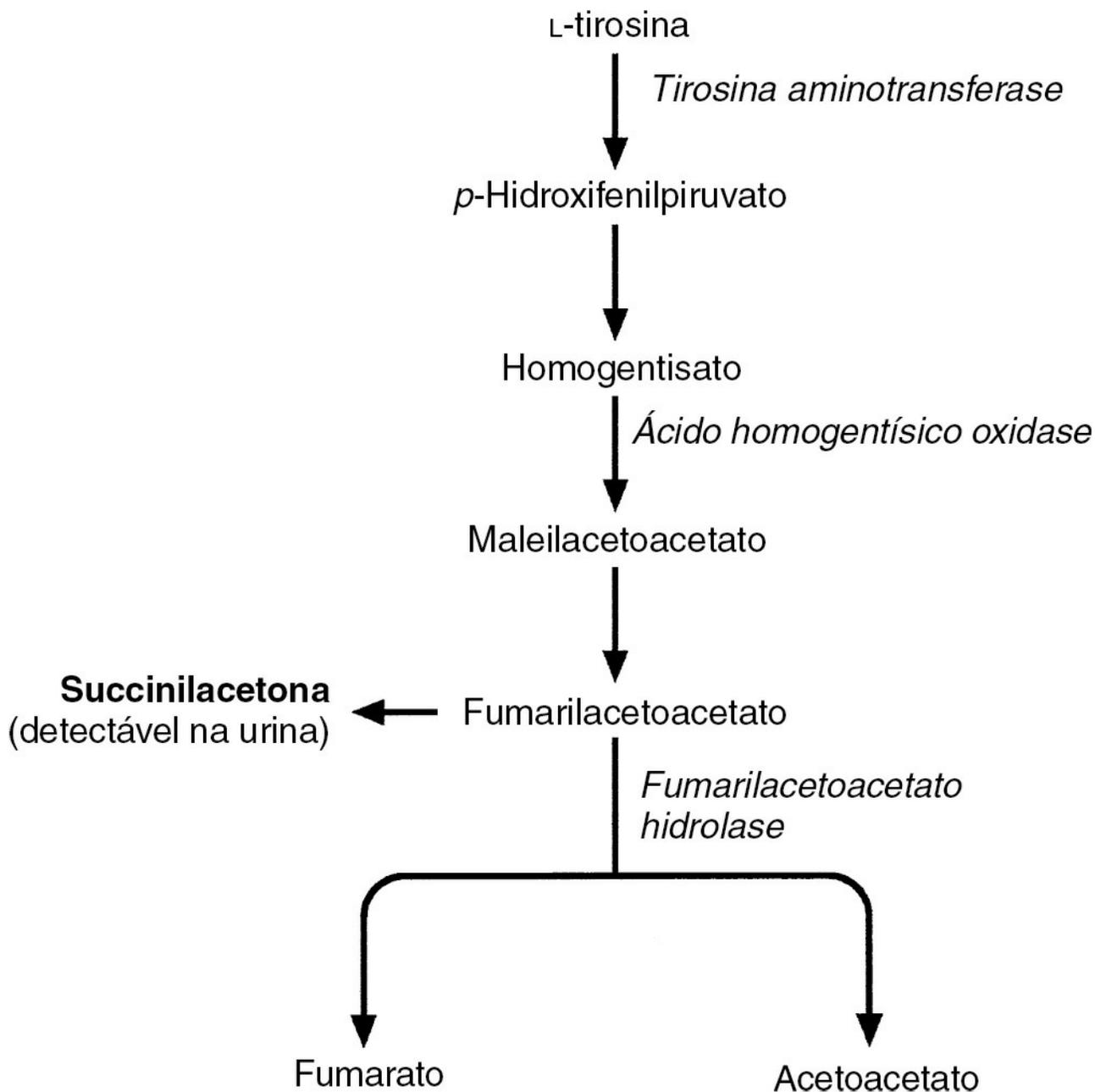


FIGURA 14.3 ■ Metabolismo intermediário da tirosina. A tirosinemia clássica (tipo I ou tirosinose) é causada por um defeito na atividade da fumarilacetoacetato hidrolase, mas defeitos em outras partes da via também são conhecidos, como alcaptonúria, em que há deficiência da ácido homogentísico oxidase. Há elevação de todos os precursores (como a tirosina) na urina, mas o teste diagnóstico é para a succinilacetona que, por reagir com grupos sulfidrina, pode ser responsável em parte por danos teciduais.

Geralmente, a tirosinemia tipo I manifesta-se na idade de 2–6 meses por vômitos, diarreia, edema, ascite, hepatoesplenomegalia, hipoglicemia e déficit de desenvolvimento. Caracteriza-se por uma acentuada diátese hemorrágica, decorrente da deficiência de protrombina. Outros aspectos característicos são acidose sistêmica e disfunção renal tubular, o que leva ao raquitismo hipofosfatêmico. O diagnóstico rápido e acurado é essencial, pois a restrição dietética de fenilalanina, tirosina e metionina podem melhorar o prognóstico desta doença que, caso contrário, é fatal. Uma forma mais crônica da doença pode-se manifestar tardiamente na infância com cirrose e alta incidência de carcinoma hepatocelular, apesar de a concentração de AFP poder ser extremamente elevada mesmo na ausência de um tumor.

Os achados laboratoriais característicos são aminoacidemia acentuada, com concentrações de tirosina, fenilalanina e metionina particularmente elevadas. Há também moderado desarranjo dos TFH, elevação do INR e aumento acentuado de AFP. Entretanto, o achado diagnóstico é a presença de succinilacetona na urina (ou no líquido amniótico, para diagnóstico pré-natal), geralmente com elevado 5-aminolevulinato urinário (devido à inibição da porfobilinogênio sintase pela succinilacetona). O emprego do transplante de fígado tem aumentado nas duas formas da doença. O tratamento com nitisinona pode ser benéfico para retardar a progressão desta condição (Cap. 24).

Galactosemia

A galactose é produzida pela hidrólise intestinal da lactose, sendo convertida em glicose no fígado. A galactosemia clássica (Cap. 24) é uma doença autossômica recessiva que decorre de deficiência da enzima galactose 1-fosfato uridil transferase (GALT), o que resulta no acúmulo de galactose, galactitol (via uma aldorredutase) e galactose 1-fosfato em todos os tecidos do organismo (Fig. 14.4). Geralmente, a doença torna-se evidente logo após o nascimento, quando o leite é introduzido na dieta. Apresenta graus de gravidade bastante variados, mas, na maioria dos casos, os TFH estão extremamente alterados, com aminotransferases plasmáticas elevadas e INR aumentado, o que indica necrose hepatocelular. Há intensa icterícia por bilirrubina não conjugada, decorrente de anemia hemolítica, acompanhada por aminoacidúria e proteinúria. Tal quadro sugere dano renal. Com frequência, a condição progride rapidamente para insuficiência hepática, com sangramentos e ascite. Os mecanismos responsáveis pela injúria hepática são pouco compreendidos, mas possivelmente estão relacionados com a depleção celular de ATP, como consequência do acúmulo de galactose 1-fosfato nas células, o que pode restringir a disponibilidade de fosfato para a formação de ligações de alta energia. São manifestações menos agudas doença hepática crônica, catarata e dificuldade de aprendizagem. Crianças portadoras desta doença têm maior risco de sepse.

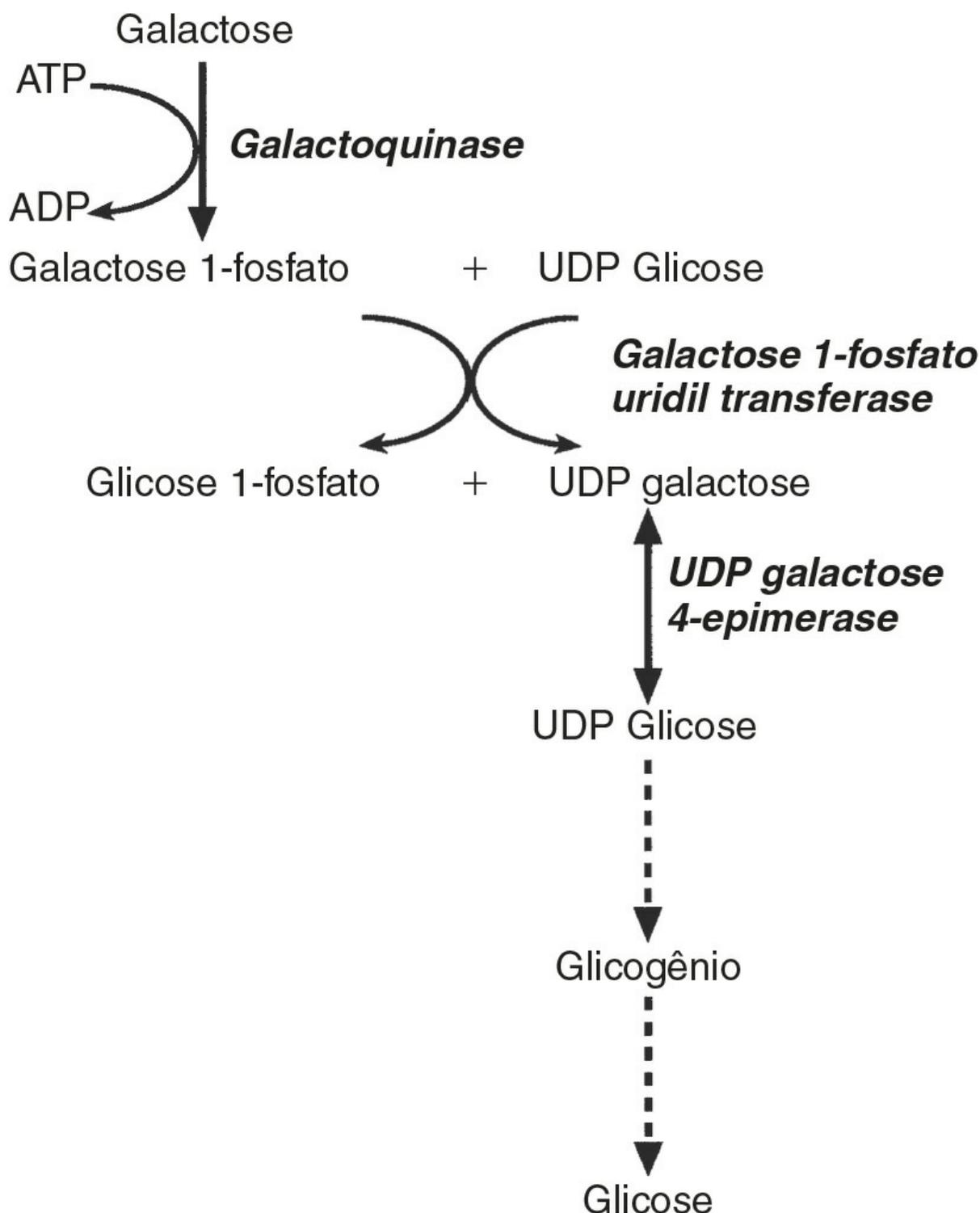


FIGURA 14.4 ■ Metabolismo da galactose. O defeito comum na galactosemia clássica é a diminuição da atividade da galactose 1-fosfato uridil transferase, mas as outras enzimas representadas também podem estar envolvidas em alguns casos. Note que a atividade da epimerase é

normal na maioria dos indivíduos afetados, de modo que, mesmo numa dieta livre de galactose, indivíduos galactosêmicos geram galactose suficiente para o desenvolvimento normal.

Deve-se suspeitar de galactosemia se carboidratos diferentes de glicose forem detectados na urina. Neste contexto, é importante ressaltar que testes de urina de bastão convencionais detectam exclusivamente glicose, e não outros açúcares redutores. O diagnóstico requer a demonstração de ausência ou baixa atividade da enzima GALT nos eritrócitos e a confirmação por teste genético (Cap. 24). O tratamento consiste em eliminar a lactose e a galactose da dieta, o que pode ser monitorado pela quantificação da galactose 1-fosfato em amostras de sangue.

Intolerância à frutose

Até o momento, foram identificados três defeitos genéticos relacionados com a intolerância à frutose: frutosemia essencial (deficiência de frutoquinase hepática), intolerância hereditária à frutose (deficiência de frutose 1-fosfatase) e deficiência de frutose 1,6-bifosfatase. Todas as três são condições relativamente benignas se a ingestão de frutose for evitada ou significativamente reduzida. Contudo, se houver grande consumo de frutose, tanto a intolerância hereditária à frutose quanto a deficiência de frutose 1,6-bifosfatase podem levar a danos renais e hepáticos graves. Os mecanismos envolvidos não estão bem compreendidos; entretanto, por analogia com a galactosemia, a injúria hepática pode ser decorrente do acúmulo intracelular de carboidratos fosforilados, o que reduz a disponibilidade de fosfato para a formação de ATP. A injúria renal causa alteração intensa dos TFH, com elevação acentuada das atividades das aminotransferases, hiperbilirrubinemia conjugada, hipoalbuminemia e INR aumentado, acompanhado por hipocalemia, hipofosfatemia, hipoglicemia intensa e trombocitopenia. O prejuízo renal ocasiona aminoacidúria e proteinúria.

Normalmente, a deficiência de frutose 1,6-bifosfatase acarreta em efeitos de menor gravidade no fígado. As atividades das aminotransferases plasmáticas tendem a ser leve ou moderadamente aumentadas, e a concentração de bilirrubina está apenas um pouco aumentada. Os aspectos proeminentes são hipoglicemia, acidemia láctica, aminoacidemia (particularmente alanina e glutamina) e cetoacidose intensa. O diagnóstico para as três condições requer a demonstração da deficiência enzimática específica de cada condição em amostras de biopsia hepática, ou o teste genético.

As esfingolipidoses e a doença de Niemann-Pick tipo C

As esfingolipidoses são distúrbios lisossomais hereditários recessivos em que há deficiência de uma enzima hidrolítica lisossomal específica, com conseqüente deposição de complexos lipídicos em vários tecidos. A doença de Niemann-Pick tipo C é uma causa hereditária relativamente comum de doença hepática no Reino Unido. Na maioria dos pacientes, a doença manifesta-se com hepatite neonatal fatal e, entre aqueles que sobrevivem, a doença hepática torna-se menos proeminente, mas a morte decorrente de danos neurológicos progressivos é inevitável.

Doenças de armazenamento de glicogênio

Existem 11 tipos distintos que compõem este grupo de doenças autossômicas recessivas em que os defeitos enzimáticos resultam em mobilização deficiente de glicogênio, deposição tecidual de formas anormais e prognóstico muito variável. Os tipos V e VII não causam doença hepática. No restante, que pode afetar o fígado, as características clínicas costumam ser aparentes na infância e envolvem hepatomegalia intensa associada a crises hipoglicêmicas e deficiência de crescimento. Descrições das lesões bioquímicas, aspectos clínicos específicos e tratamento de todas as doenças de armazenamento de glicogênio vão além dos objetivos deste capítulo, de modo que o leitor deve procurar textos especializados. Apenas o tipo IV é consistentemente associado à cirrose. Os testes de função hepática são anormais na maior parte dos tipos, especialmente nos tipos III e IV, apesar da icterícia ser muito rara. A hipoglicemia é comum a todos e a hiperuricemia, proeminente nos tipos I, III e IX. Entre os que afetam o fígado, o diagnóstico específico dos tipos II, III, IV e VI pode ser estabelecido por meio da demonstração da deficiência enzimática em leucócitos, mas é necessária a biopsia do fígado para o tipo I. A conduta envolve o controle da dieta para manter a concentração sanguínea de glicose. O transplante hepático é apropriado em alguns tipos, especialmente nos tipos I e III, que podem progredir para adenoma de fígado e carcinoma hepatocelular.

TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático é uma parte em rápida expansão da hepatologia clínica. O aumento da sobrevivência dos indivíduos transplantados na última década está bastante relacionado com a melhor definição da indicação, os avanços do regime de imunossupressores e de preservação dos órgãos e o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas. A principal indicação é a doença hepática crônica em estágio terminal, mas, conforme já mencionado, o procedimento tem sido empregado com maior frequência para insuficiência hepática aguda e, em crianças, para o tratamento de certos defeitos metabólicos hereditários.

Apesar de atualmente consistir em um procedimento de rotina em vários centros, a avaliação pré-operatória extensa ainda é necessária e as principais complicações são comuns. Em qualquer condição, o planejamento de um transplante de fígado acarretará em uma grande carga de trabalho para o laboratório de patologia clínica. Vai além dos objetivos deste capítulo discutir todos os problemas que podem surgir, mas eles estão resumidos adiante.

Avaliação pré-operatória

A seleção de pacientes que provavelmente se beneficiarão de um transplante hepático requer um julgamento clínico cauteloso com base tanto no prognóstico quanto na qualidade de vida, considerando a doença primária. Os critérios são complexos e dependem da etiologia da insuficiência hepática, e se é aguda ou uma consequência da doença hepática crônica. A condição geral do paciente para resistir a um grande procedimento cirúrgico precisa ser cuidadosamente avaliada. Assim, algumas considerações fundamentais são o estado hemodinâmico e respiratório, a obstrução de vasos sanguíneos principais e as doenças concomitantes. Também devem ser considerados os potenciais efeitos da terapia com fármacos imunossupressores (para evitar a rejeição ao enxerto) na recorrência da doença (ou seja, em pacientes transplantados para distúrbios malignos ou hepatite viral) ou em outra complicação, como doença renal preexistente. É necessária a compatibilidade do grupo sanguíneo ABO, mas, ao contrário dos enxertos de outros órgãos sólidos, não é essencial a compatibilidade pré-transplante dos tipos teciduais dos receptores para os antígenos dos leucócitos humanos (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*), exceto para transplantes combinados (p. ex., fígado e rim). Isso porque o fígado parece ser um órgão “imunologicamente privilegiado”, sendo raro uma incompatibilidade doador-receptor promover a rejeição hiperaguda (ver a seguir).

O período pós-operatório imediato

A qualidade do funcionamento do enxerto imediatamente após o transplante é um dos principais determinantes do curso clínico futuro e, conseqüentemente, tem grande importância. A ausência de função primária do enxerto, ou seja, um fígado que a princípio parece não funcionar satisfatoriamente, geralmente decorre da baixa qualidade do órgão do doador. A rejeição hiperaguda já foi descrita, mas é uma causa muito rara de falência imediata do enxerto. Sua diferenciação da ausência de função primária é difícil, mas pode ser suspeitada se o enxerto apresentar sinais de funcionamento apenas durante as primeiras 6–24h, e depois falhar.

Os TFH padrão têm pouco valor durante o período pós-operatório imediato, pois o sangue do paciente terá sido extensivamente diluído por várias transfusões durante a cirurgia. As atividades das aminotransferases plasmáticas no segundo dia pós-operatório são mais confiáveis e estão quase sempre elevadas. Isto se refere ao que é designado “injúria de preservação” ao órgão doado, adquirida durante sua remoção do doador e subsequente preservação e transporte antes do transplante. Desse modo, uma redução progressiva nas atividades das aminotransferases indica bom funcionamento do enxerto, enquanto valores persistentemente altos sugerem que o enxerto não funcionará bem. Outros parâmetros essenciais para monitorar a função do enxerto após a cirurgia são a concentração sanguínea do íon hidrogênio (pH), a glicose e os fatores da coagulação. A hiperglicemia está quase sempre presente durante a fase pós-operatória precoce, mas, com função normal do enxerto, a glicemia costuma se normalizar durante as próximas 24–48h. A persistência da hiperglicemia, a despeito de doses crescentes de insulina, é indicativa de mau funcionamento do enxerto.

A rejeição celular aguda ocorre em 50–70% dos pacientes durante as primeiras três semanas após o transplante e requer diagnóstico rápido e o ajuste do tratamento imunossupressor para preservar o enxerto. Ela se manifesta por um aumento abrupto das atividades das aminotransferases plasmáticas e das concentrações de bilirrubina. Uma concentração plasmática de bilirrubina em elevação parece ser um indicador mais sensível, mas as aminotransferases aumentando parecem ser mais específicas. Entretanto, a histologia hepática é necessária para confirmar a rejeição aguda. Algum grau de prejuízo renal costuma ser evidente durante os primeiros 2–3 dias, mesmo se não estiver presente antes da cirurgia. Um grave desarranjo dos testes hepáticos bioquímicos, especialmente em conjunto com evidência de coagulopatia, é extremamente sugestivo de interrupção do suprimento vascular para o enxerto.

Seguimento intermediário

O monitoramento frequente dos TFH é necessário durante os meses que se seguem ao transplante hepático para detectar sinais de rejeição aguda tardia ou crônica, junto com a pesquisa microbiológica rotineira para evidenciar infecções. A rejeição aguda tardia (que ocorre >1 mês após o transplante) é diagnosticada de modo semelhante à rejeição aguda precoce. Há suspeitas de rejeição crônica se os TFH que estavam antes mais ou menos normais posteriormente começarem a ficar alterados. Nesta situação, as aminotransferases e o INR podem estar apenas um pouco elevados, mas há um aumento progressivo da bilirrubina sérica e de outros indicadores colestatícos. Estas alterações também podem ser constatadas em

infecções fúngicas, bacterianas ou virais, às quais o paciente imunossuprimido é particularmente suscetível. Contudo, em geral podem ser diferenciadas de episódios de rejeição por meio dos critérios clínicos e histológicos, junto com a investigação microbiológica.

Em geral, os pacientes são metabolicamente instáveis durante alguns meses após o transplante e requerem o ajuste minucioso da imunossupressão. Os principais fármacos imunossupressores normalmente utilizados são ciclosporina, tacrolimo, micofenolato mofetil e sirolimo, isoladamente ou em várias combinações, às vezes com glicocorticoides e/ou azatioprina. Muitos desses agentes são nefrotóxicos e potencialmente neurotóxicos quando utilizados em doses altas. Seu metabolismo é afetado por inúmeros fatores, como o funcionamento do enxerto, outros fármacos (p. ex., antibióticos) que podem ser necessários e variações farmacocinéticas individuais de seu metabolismo que podem afetar suas concentrações sanguíneas em certas doses. Por isso, o monitoramento frequente (inicialmente, duas ou três vezes por semana) das concentrações sanguíneas desses fármacos é necessário durante os meses seguintes ao transplante, com intuito de mantê-las dentro do intervalo terapêutico relativamente pequeno que oferece imunossupressão adequada com mínima toxicidade.

Monitoramento em longo prazo

Do ponto de vista laboratorial, o monitoramento a longo prazo dos receptores de transplante hepático é relativamente linear, a não ser que apareçam complicações. Devido ao ténue suprimento arterial do ducto biliar comum, complicações do trato biliar são frequentes. No entanto, as características laboratoriais não são diferentes das observadas nos pacientes com outros tipos de doença biliar. Em cerca de um ano, a maioria dos pacientes está bem estabilizada e necessita de avaliações apenas a cada três ou quatro meses com TFH, teste de função renal e investigações hematológicas. Também neste período, eles geralmente estão bem estabilizados em seus regimes de manutenção da imunossupressão, sendo muito menos frequente a necessidade de monitoramento da concentração sanguínea do fármaco.

A perda tardia do enxerto, que ocorre mais de um ano após o transplante, é relativamente rara e, atualmente, muitos desses pacientes podem receber um segundo transplante. As causas mais comuns de falência tardia do enxerto são rejeição crônica incontrolável e recorrência da doença primária. Assim, em pacientes transplantados por hepatite viral C crônica, ocorre a reinfecção do enxerto em praticamente todos os pacientes, e isto deve ser considerado no planejamento da terapia antiviral pré- e pós-transplante. No caso de pacientes transplantados por hepatite B crônica, a reinfecção pode ser prevenida por meio da administração regular de imunoglobulina. O uso de agentes antivirais lançados recentemente também está sob investigação. Naqueles transplantados por malignidades hepáticas, a recidiva do tumor não é rara e, assim como no transplante de outros órgãos sólidos, há um maior risco de malignidades não hepáticas, particularmente linfomas, que se desenvolvem tanto *de novo* quanto por reativação de tumores extra-hepáticos antes tratados, aparentemente com sucesso, e os quais podem ser reativados pela imunossupressão. Além disso, com o aumento do número de sobreviventes em longo prazo, a recorrência de cirrose biliar primária e hepatite autoimune (naqueles transplantados por estas condições) tem sido observada com maior frequência.

CONCLUSÃO

A melhor classificação para a doença hepática baseia-se em sua etiologia, e sua qualificação baseia-se na natureza da alteração patológica resultante. Existem diversos fatores etiológicos, como vírus e outros agentes infecciosos, fármacos e toxinas, doenças metabólicas e processos autoimunes. A variedade da resposta patológica é limitada; as mais frequentes são hepatite, cirrose e colestase.

A hepatite pode ser aguda ou crônica: a hepatite crônica pode levar à cirrose, e a colestase pode ser uma característica tanto da doença hepática aguda quanto da crônica. A doença hepática frequentemente apresenta manifestações extra-hepáticas, o que indica o papel central do fígado no metabolismo. O transplante hepático tem sido cada vez mais empregado para o tratamento de diversas doenças hepáticas fatais até o momento.

Leitura complementar

Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N et al. editors. Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.

Um abrangente livro de referência.

Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. J. Hepatol 1990;11:272-6.

Fornece uma classificação da disfunção hepática induzida por fármacos e para a inferência de causalidade neste problema clínico comum.

Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut 2011;60:1611-29.

Diretrizes atualizadas para conduta.

Hannuksela ML, Liisanantti MK, Nissinen AE et al. Biochemical markers of alcoholism. Clin Chem Lab Med 2007;45:953-61.

Visão geral de marcadores alternativos para o alcoolismo.

Joshi D, Heneghan MA, Norris SM et al. Management and outcome of Liver disease in pregnancy. Lancet 2010;375:594-605.

Um excelente estudo sobre a gestação na hepatite autoimune.

LaRusso NF, Schneider BL, Black D et al. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. Hepatology 2006;44:746-64.

Visão geral da patogênese e da conduta da colangite esclerosante primária.

(Chairs) Ludwig J, McFarlane IG, Rakela J. International Working Party Report: Terminology of chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 1995;90:181-9.

Recomendações detalhadas acerca da terminologia da hepatite crônica, que foram adotadas e hoje são utilizadas internacionalmente.

McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmunity and the female liver. Hepatol Res 2004;28:171-6.

Uma revisão abrangente sobre tudo o que é conhecido acerca dos efeitos hormonais no sistema imune e como eles se relacionam com o desenvolvimento da doença hepática autoimune em mulheres.

McFarlane I, Bomford A, Sherwood R. Liver disease and laboratory medicine. London: ACB Venture Publications; 2000.

Uma excelente consideração sobre o uso de testes laboratoriais bioquímicos, imunológicos e outros no diagnóstico e na conduta da doença hepática.

Merion RM. Current status and future of liver transplantation. Semin Liver Dis 2010;30:411-21.

Uma revisão do transplante hepático de uma perspectiva médica.

Mitchell GA, Grompe M, Lambert M et al. Hypertyrosinaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th. ed New York: McGrawHill; 2001. p.1777-1805.

Uma consideração detalhada sobre tirosinemia; outros capítulos deste livro abordam outras doenças metabólicas que afetam o fígado, como galactosemia, doenças de armazenamento de glicogênio etc.

Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 2006;55(Suppl. VI):vii-12.

Uma revisão sobre a patogênese e a conduta das principais complicações da cirrose.

Mowat AP. Liver disorders in childhood. 3rd ed. London: Butterworth; 1994.

A conduta padrão na doença hepática pediátrica.

Pietrangelo A. Molecular insights into the pathogenesis of hereditary haemochromatosis. Gut 2006;55:564-8.

Visão geral da quantidade crescente de genes que causam hemocromatose.

Tilg H, Hotamligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. Gastroenterology 2006;131:934-45.

Uma revisão sobre a patogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica.

Walsham NE, Sherwood RA. Ethyl glucuronide. Ann Clin Biochem 2012;49:110-7.

Uma revisão acerca do uso deste marcador para detectar uso abusivo recente de álcool.

Metabolismo da glicose e a fisiopatologia do diabetes melito

David B. Wile • John P.H. Wilding

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA HOMEOSTASE DA GLICOSE

Introdução: a manutenção da normoglicemia

Insulina

Fatores de crescimento semelhantes à insulina e seus receptores

CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES Melito

Introdução

Definições

Diabetes melito tipo 1

Diabetes melito tipo 2

Diabetes melito gestacional

Diabetes do jovem com início na maturidade (MODY)

Diabetes secundário

ASSOCIAÇÕES ENDÓCRINAS AO DIABETES

DIABETES, NUTRIÇÃO E CRESCIMENTO

MECANISMOS DE DANO TECIDUAL DIABÉTICO

Introdução

Patogênese

Outros aspectos do dano tecidual diabético

DOENÇAS ASSOCIADAS AO CONTROLE INADEQUADO DO DIABETES

AVALIAÇÕES BIOQUÍMICAS EM DIABETES MELITO

Exames de glicose

Teste para cetonas

Teste oral de tolerância à glicose

Exames de controle glicêmico recente

Rastreamento para diabetes

Exames de resistência à insulina

Pesquisas

CONCLUSÃO

Introdução: a manutenção da normoglicemia

As concentrações de glicose no sangue são mantidas dentro de limites muito estreitos em pessoas saudáveis. Qualquer indivíduo tem uma concentração de glicose no sangue, no período pós-absortivo (p. ex. uma noite de jejum), mantida rigorosamente entre 80 a 95 mg/dL, com coeficiente de variação (CV) intraindividual de apenas 1-2%. O CV interindividual (assumindo períodos similares desde a refeição anterior, níveis de atividade, composição da refeição anterior etc.) é menor que 5%, assim, a glicose em jejum de 108 mg/dL está, geralmente, 4 a 5 desvios padrão distante da média na maioria das populações. A concentração de glicose em pessoas saudáveis aumenta após as refeições, mas refeições comuns não elevam a glicemia acima de 140-180 mg/dL e a normoglicemia é, geralmente, restabelecida dentro de 2 a 4 h. Quedas na concentração de glicose podem ser produzidas por exercício severo, repentino e não habitual ou por jejum prolongado (ou ambos), pelas condições patológicas discutidas no [Capítulo 17](#) e por meios farmacológicos, mas não são normalmente encontradas em adultos saudáveis em uma base diária.

O rigor da glicorregulação é notável quando comparado à relativa imprecisão da regulação das concentrações de outros combustíveis metabólicos circulantes, como os corpos cetônicos e os ácidos graxos não esterificados (AGNE, também conhecidos como ácidos graxos livres, AGL). A razão pela qual se evitam baixas concentrações de glicose é prontamente aparente em termos de se evitar consequências neurológicas, e outras, da hipoglicemia, e não é por acidente que, de todos os hormônios que conhecidamente influenciam a concentração de glicose no sangue, a insulina é o único capaz de baixá-la. O limite para o início neuroglicopenia detectável é na ordem de 54-63 mg/dL, é, então, apropriado que mecanismos contrarregulatórios respondam de maneira a manter a glicemia confortavelmente acima deste nível.

A razão para se evitar rigorosamente a hiperglicemia é menos imediatamente aparente. Sintomas da hiperglicemia são evidentes (em indivíduos acostumados com a normoglicemia relativa) em concentrações de glicose no sangue acima de 210-235 mg/dL e podem ser perceptíveis em concentrações abaixo de 180 mg/dL. Tais concentrações podem ser vistas, por exemplo, em seguida a um infarto do miocárdio, chamado de “hiperglicemia por estresse”, devidas ao efeito da liberação de catecolaminas e são geralmente transientes. A hiperglicemia por estresse também ocorre quando as concentrações de citocinas no plasma se elevam, por exemplo, na sepse, com o aumento do metabolismo oxidativo (as consequências metabólicas severas em concentrações geralmente acima de 360 mg/dL são discutidas na sessão de emergências diabéticas no [Capítulo 16](#)). Em contrapartida, a hiperglicemia leve (glicose a 110-160 mg/dL) é geralmente assintomática. O único valor teleológico de se prevenir a hiperglicemia leve é evitar as consequências da hiperglicemia crônica, geralmente chamadas de “complicações diabéticas de longo prazo” ou “dano tecidual diabético” (p. 301 e p. 329), além da maior suscetibilidade à infecção que pode ocorrer de maneira aguda.

Os mecanismos para regulação da normoglicemia estão resumidos no [Quadro 15.1](#), em que estão listados os mecanismos contrarregulatórios responsáveis por prevenir a hipoglicemia, e na [Figura 15.1](#), em que se destacam os principais sítios de ação da insulina relevantes para prevenção da hiperglicemia. **Metabolismo normal da glicose**

QUADRO 15.1

Mecanismos de prevenção/reversão de hipoglicemia

Resposta adrenérgica/simpática

- Promove glicogenólise, gliconeogênese e aumenta a produção de glicose pelo fígado; reduz a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo
- Promove lipólise para fornecer fonte(s) alternativa(s) de combustível
- Inibe secreção de insulina

‘Hormônios contrarregulatórios’

- Glucagon: promove glicogenólise, gliconeogênese e, assim, aumenta a produção de glicose pelo fígado. Pode aumentar a produção hepática de corpos cetônicos
- Cortisol: promove glicogenólise, gliconeogênese e aumenta a produção hepática de glicose; reduz a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo
- Hormônio do crescimento: promove glicogenólise hepática e aumenta produção de glicose no fígado; promove lipólise.

Outros mecanismos

- Secreção de insulina inibida
- Sensação de fome para promover alimentação
- Hipoglicemia *per se* estimula produção hepática de glicose

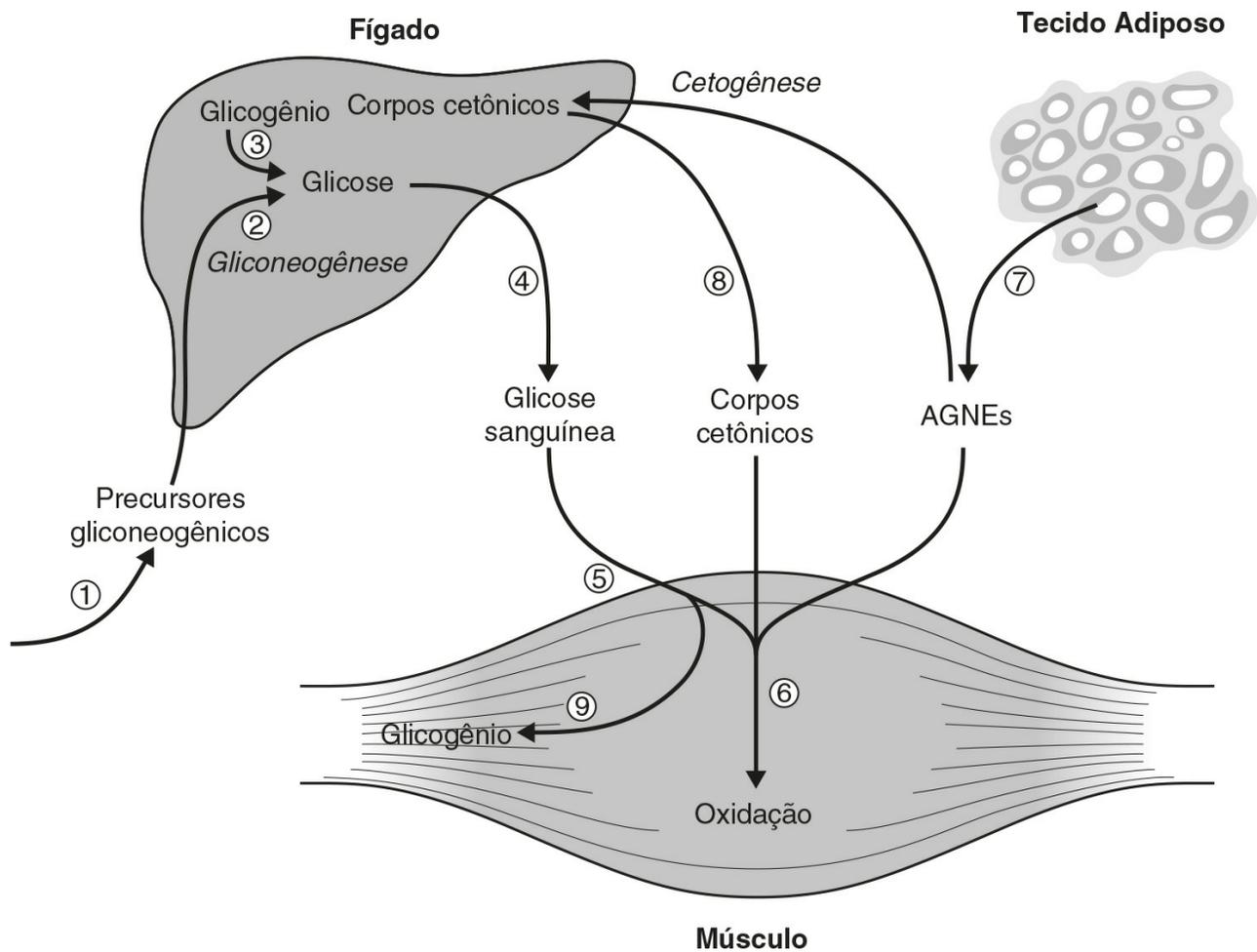


FIGURA 15.1 ■ Principais ações anti-hiperglicêmicas da insulina. A insulina (1) reduz a produção de precursores gliconeogênicos, tais como glicerol, alanina e lactato, (2) reduz atividade de enzimas hepáticas gliconeogênicas e (3) aumenta glicogenólise hepática a glicose. Estes efeitos contribuem para (4) redução da produção hepática de glicose. Insulina (5) aumenta a captação celular de glicose mediada por transportadores de glicose sensíveis à insulina (GLUT4) e (6) reduz a competição por oxidação da glicose por combustíveis alternativos (“efeito Randle”). A redução de combustíveis competidores envolve (7) inibição da liberação de AGNEs do tecido adiposo e (8) redução da cetogênese hepática. (9) Insulina promove armazenamento de glicose na forma de glicogênio.

A glicose circulante deriva de 3 fontes principais:

- o intestino, como resultado da hidrólise ou da conversão hepática de vários carboidratos ingeridos
- hepática e alguns outros estoques de glicogênio (glicogenólise)
- nova síntese a partir de precursores (gliconeogênese). A gliconeogênese ocorre no fígado (~75-90%) e rins (~10-25%) a partir de aminoácidos glicogênicos, especialmente alanina, e a partir do glicerol, lactato e piruvato. Este processo envolve principalmente a síntese de um composto de 6 carbonos a partir de vários esqueletos de 3 carbonos. O metabolismo oxidativo parcial em tecidos como adipócitos e músculos fornecem lactato e piruvato, mas eles também podem ser doados por células vermelhas do sangue, em que o metabolismo anaeróbico ocorre na ausência de enzimas do ciclo de Krebs (ácido tricarbóxico). O triacilglicerol (triglicéride) liberado durante a lipólise fornece o glicerol.

A regulação da gliconeogênese pode ocorrer por mudança na quantidade de substrato que chega ao fígado ou pela quantidade que o próprio fígado extrai, assim como pela regulação dentro do fígado. Este processo é sujeito a modulação hormonal direta, pela insulina, glucagon e catecolaminas, e indireta por outros hormônios.

A produção de glicose hepática é de ~2.0 mg/kg peso corporal/min no estado de repouso pós-absortivo, ou 200-300 g durante um período médio de 24 horas (variando de acordo com a disponibilidade de glicose da comida e com as necessidades do corpo durante o exercício). A concentração plasmática de glicose é determinada pelo equilíbrio entre influxo de glicose na circulação (principalmente da comida e da produção de glicose hepática) e da depuração periférica de glicose.

A glicose é armazenada como glicogênio, sendo que um homem de 70 kg tem normalmente um total de 700-1000 g de glicogênio (hidratado). A maior parte deste está no músculo esquelético (400-600 g) e fígado (60-125 g), com quantidades menores em outros tecidos. O glicogênio é sintetizado a partir tanto da glicose como do substrato gliconeogênico (veja anteriormente). O glicogênio é uma forma de armazenamento polimérico da glicose. A extensão do polímero pela adição de subunidades de glicose 6-fosfato é catalisada pelo glicogênio sintase, que é a principal enzima regulatória para síntese de glicogênio. Esta enzima é sujeita a regulação por um ciclo de desfosforilação/fosforilação controlado por uma proteína

quinase dependente de AMPc. O glicogênio do músculo esquelético pode fornecer energia para o músculo, mas não é uma fonte de glicose para liberação na circulação.

A glicose fornece aproximadamente 40-60% (em uma dieta típica de países desenvolvidos) da energia total despendida pelo corpo durante um período de 24 horas. Ela fornece quase toda a energia para o sistema nervoso central (especialmente em sujeitos bem nutridos, apesar de o jejum sustentado permitir a utilização cerebral de corpos cetônicos). Durante o exercício de alta intensidade e durante o período de 4 a 6 h pós-prandial, a glicose é o combustível predominante para todo o corpo. A glicose é o combustível mais eficiente para oxidação em termos de liberação de energia (112,2 kcal ou 6 mols de ATP por mol de oxigênio consumido). Muitos tecidos podem usar corpos cetônicos, ácidos graxos ou glicose para seu metabolismo basal, variando entre esses diferentes combustíveis dependendo de sua disponibilidade na circulação.

A glicose é completamente oxidada a dióxido de carbono e água no músculo esquelético, no cérebro e no fígado. O cérebro é responsável pela maior parte da glicose oxidada durante o estado de jejum (100 a 125 g/24h). No repouso, estado de jejum, o músculo esquelético capta de 10-20% da produção hepática de glicose: ela não é totalmente oxidada, mas pode ser convertida em lactato, piruvato, glicerol ou em esqueletos de carbono de aminoácidos, muitos dos quais retornarão subsequentemente ao fígado e agirão como precursores para a gliconeogênese. Os ácidos graxos (produtos parciais de oxidação, corpos cetônicos) são o combustível primário do músculo em repouso, do coração e do fígado. Outros tecidos, como as células vermelhas do sangue, a pele, o tecido adiposo e a medula renal, derivam energia da glicólise a lactato e piruvato, mesmo no estado de repouso. A glicólise para lactato é um processo anaeróbico no qual muitas células podem recorrer quando se deparam com hipóxia, por exemplo, o músculo esquelético durante exercício de alta intensidade. O cérebro pode-se adaptar a utilização de corpos cetônicos como uma fonte de energia durante o jejum prolongado, mas isso está longe de ser um processo instantâneo, e a resposta mais imediata depende de aumento no fornecimento de glicose como resultado da ação dos hormônios contrarregulatórios como o glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento. Apesar de cada um atingir o objetivo de restabelecer o fornecimento de glicose ao cérebro, os mecanismos são diferentes. A adrenalina (epinefrina) e o glucagon são a equipe de “resposta rápida”, ativando a formação de glicose hepática via fosforilação do glicogênio, enquanto o hormônio do crescimento e o cortisol formam a equipe de retaguarda, induzindo as enzimas responsáveis pela gliconeogênese. As catecolaminas podem, adicionalmente, aumentar as concentrações de ácidos graxos não esterificados circulantes por meio da suprarregulação da lipólise, de modo que a captação de glicose pelo músculo diminui, deixando mais glicose disponível para o cérebro.

Em contrapartida, se os hormônios contrarregulatórios estão presentes em excesso e também há uma deficiência relativa de insulina, resulta-se em hiperglicemia; infecções e traumas são causas comuns de aumento na secreção de catecolaminas.

Transportadores de glicose

A glicose é uma molécula hidrofílica incapaz de penetrar diretamente pela bicamada lipídica das células: sua captação pelas células é alcançada por um processo independente de energia, a difusão facilitada em favor do seu gradiente de concentração, mediado por uma família de proteínas transportadoras de glicose (GLUTs) composta de, pelo menos, 12 hélices, que atravessam a membrana com um grande *loop* intracelular que conecta a 6ª e 7ª hélices. Estes transportadores permitem a captação de glicose, pelas células, do fluido intersticial, para o qual a glicose difunde da corrente sanguínea e, em virtude de diferenças na cinética, tecido e perfis de expressão subcelular, e especificidade de substrato, medeiam funções específicas como detecção de glicose (GLUT2) e captação de glicose dependente de insulina (GLUT4) (Tabela 15.1).

TABELA 15.1 Características de alguns transportadores de glicose

Transportador	Tecidos	Cinética	Tipo de transporte
Transportadores de glicose facilitadores			
GLUT1	Ubíquo: p. ex. eritrócito, placenta, cólon, rins	Baixo K_m (1-2mmol/L)	Difusão facilitada
GLUT2	Fígado, intestino delgado, rins, células β	Alto K_m (~25mmol/L), alto $V_{m\acute{a}x}$	Difusão facilitada, bidirecional
GLUT3	Ubíquo: p. ex. cérebro, placenta, rins	Baixo K_m (1-2mmol/L), baixo $V_{m\acute{a}x}$ (6-7mmol/L)	Difusão facilitada
GLUT4	Músculo esquelético, adipócitos, coração	K_m 2-10 mmol/L	Difusão facilitada, responsiva à insulina
GLUT5	Jejuno		Difusão facilitada de frutose
Cotransportadores de Na⁺-glicose (SGLTs)			
		Movem glicose contra o gradiente de concentração	Transporte ativo, simporte usando o gradiente de Na ⁺ gerado pela bomba Na ⁺ , K ⁺ -ATPase
SGLT1	Intestino, túbulos renais	Alta afinidade (K_m ~0,4 mmol/L), baixa capacidade	Absorção intestinal de glicose/galactose. Baixa reabsorção renal de glicose
SGLT2	Túbulos renais		Grande reabsorção renal de glicose

K_m , concentração de substrato na metade da velocidade máxima ($V_{m\acute{a}x}$).

Os 14 transportadores facultativos de glicose reconhecidos atualmente são classificados como aqueles com alta afinidade por glicose (classe I, compreende GLUTs 1-4), alta afinidade por frutose (classe II, p. ex. GLUT5) e novos transportadores cuja fisiologia ainda não é completamente entendida (GLUTs 6-14). As diferentes funções dos GLUTs de classe I são parcialmente previsíveis a partir de seus diferentes valores de K_m . Transportadores de glicose 1, 3 e 4 possuem valores de K_m de 2-5 mmol/L, mas GLUT2 tem K_m de ~ 25 mmol/L. Isto permite altas taxas de entrada de glicose em células essenciais (p. ex. no sistema nervoso central (CNS), que é relativamente protegido da neuroglicopenia pelo baixo K_m de seus transportadores GLUT3). As células β pancreáticas são capazes de detectar aumento da glicose sanguínea em uma faixa que excede consideravelmente os valores normais por meio do alto K_m da proteína transportadora GLUT2.

Alguns transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT3) estão constantemente presentes nas superfícies da célula. Entretanto, o GLUT4 é armazenado no citoplasma quando a insulina não está presente; ele responde à insulina se deslocando dos depósitos intracelulares para a membrana das células, aumentando, assim, o número total de transportadores (geralmente em torno de 6 a 10 vezes). Quando as concentrações de insulina baixam, o GLUT4 é removido da membrana celular por endocitose e rapidamente reciclado e rearmazenado em compartimentos intracelulares. Eritrócitos não são responsivos à insulina porque possuem apenas GLUT1. Muitas células podem expressar diferentes transportadores de glicose, e a expressão dos receptores GLUT muda de acordo com as circunstâncias: por exemplo, células do fígado apresentam mais GLUT1 e GLUT3 durante o jejum. A disfunção do processo de translocação de GLUT4 regulado por insulina parece exercer um papel na síndrome de resistência à insulina, e mutações em diversos transportadores (p. ex. GLUT1, GLUT2) têm sido associadas a doenças metabólicas hereditárias do metabolismo de carboidrato.

A captação de glicose pelos tecidos via transportadores GLUT envolve difusão facilitada por gradiente de concentração, uma vez que o meio intracelular apresenta baixas concentrações de glicose devido ao metabolismo ativo de fosforilação de enzimas (hexoquinases e glicoquinases). No repouso, em indivíduos no estado pós-absortivo, aproximadamente 70% do metabolismo de glicose do corpo ocorre independentemente da ação da insulina. Contudo, estes mecanismos independentes de insulina não são capazes de manter a normoglicemia por muito tempo, sem a insulina orquestrando a resposta ao alimento e mantendo o equilíbrio entre ácidos graxos, corpos cetônicos e metabolismo da glicose. A eliminação de glicose independente de insulina (e também a dependente de insulina) está prejudicada em indivíduos com diabetes tipo 2 e também em indivíduos normoglicêmicos com histórico familiar de diabetes. Isto sugere que alterações na disponibilidade de glicose independente de insulina se manifestam em um estágio inicial do desenvolvimento da doença. Este fenômeno de “resistência à glicose” parece ser quantitativamente importante em indivíduos normais, uma vez que metade da carga intravenosa de glicose é eliminada por disposição de glicose não mediada por insulina. Apesar de polimorfismos do GLUT4 não serem mais comuns entre os pacientes com diabetes tipo 2 do que na população normal, há evidências de que nesta doença a alocação e o tráfego deste transportador de glicose pode estar alterado no músculo esquelético e no tecido adiposo. Os agentes sensibilizadores à insulina metformina e tiazolidinedionas parecem aumentar a expressão de GLUT4 na membrana celular, assim como o exercício físico.

A habilidade de mover a glicose contra um gradiente de concentração, necessária nas condições especiais dos túbulos renais e epitélio intestinal é conferida por uma família de cotransportadores de glicose dependentes de sódio. O cotransportador de glicose dependente de sódio 1 (SGLT1) está presente no intestino, onde é responsável pela absorção de glicose e galactose da dieta. Mutações em SGLT1 estão associadas à síndrome da má absorção de glicose-galactose, que pode causar diarreia fatal infantil, a menos que estes açúcares sejam removidos da dieta. O cotransportador dependente de sódio 2 (SGLT2) é um transportador de baixa afinidade e alta capacidade que está presente no segmento S1 dos túbulos renais proximais e é responsável por 90% de reabsorção renal de glicose, a glicose restante é reabsorvida pelo transportador de alta afinidade, mas baixa capacidade SGLT1, localizado no segmento S3; mutações que resultam em função diminuída de SGLT2 estão associadas à glicosúria renal. Fármacos que bloqueiam SGLT2 (aumentando, assim, a perda urinária de glicose) têm sido recentemente licenciadas como agentes controladores de glicemia.

O destino da glicose intracelular e seu papel no diabetes

Algumas das principais vias metabólicas intracelulares, juntamente com suas enzimas reguladoras, estão ilustradas esquematicamente na [Figura 15.2](#), com as vias identificadas por a-k.

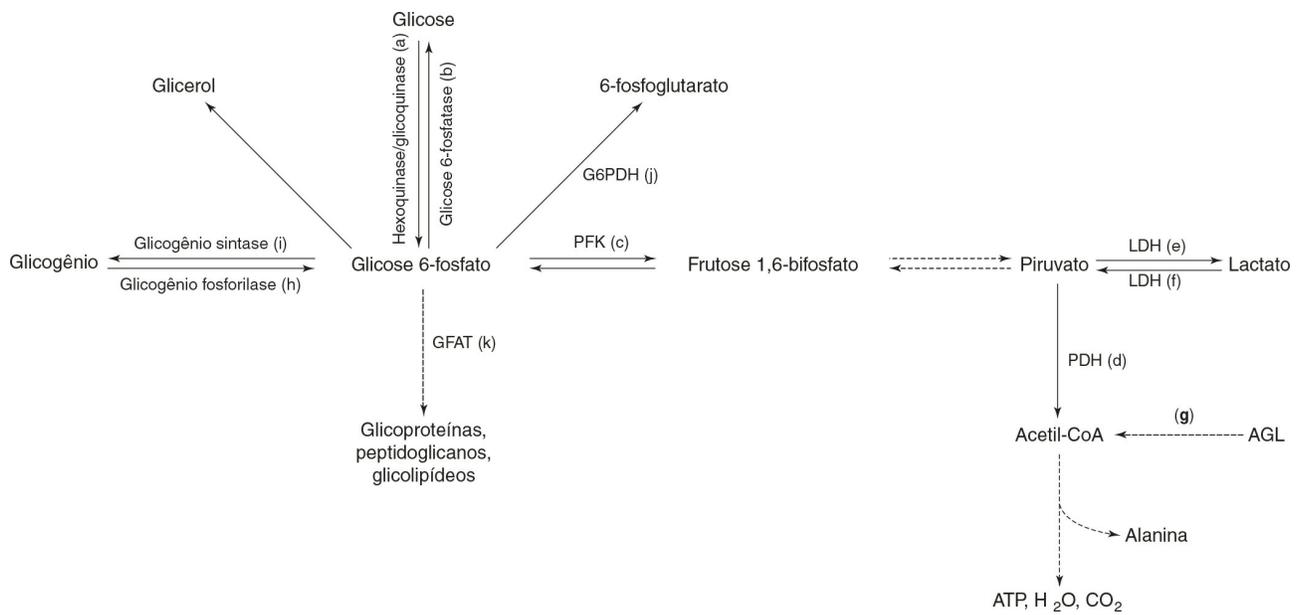


FIGURA 15.2 ■ Vias metabólicas intracelulares da glicose. AGL, ácidos graxos livres; G6PDH, glicose 6-fosfato desidrogenase; GFAT, glutamina:frutose 6-fosfato amidotransferase; LDH, lactato desidrogenase; PDH, piruvato desidrogenase. PFK, fosfofrutoquinase. As linhas tracejadas indicam vias das quais os intermediários foram omitidos para melhor compreensão. As letras minúsculas se referem às reações discutidas no texto.

A fim de reter a glicose dentro das células (uma vez que todos os GLUTs são potencialmente bidirecionais), a glicose é fosforilada uma família de hexoquinases (a) assim que é internalizada. Os tipos I-III de hexoquinase são amplamente expressos e apresentam baixo K_m , mas a hexoquinase do tipo IV (também chamada glicocquinase, e predominantemente expressa no fígado e células β das ilhotas de Langerhans) possui um K_m maior (até 15 mmol/L), permitindo que esta funcione como um sensor de glicose além da faixa fisiológica de glicose no sangue. Como a glicocquinase também é um passo limitador no metabolismo da glicose, ela se torna o determinante final da taxa de secreção de insulina das células β .

Mutações que levam à perda da função da glicocquinase são responsáveis pelo diabetes do jovem com início na maturidade, tipo MODY (do inglês, Maturity-Onset *Diabetes* of the Young) (MODY 2, que representa aproximadamente 30% de todos os casos de diabetes tipo MODY). Os pacientes apresentam moderada elevação da concentração sanguínea de glicose decorrente da aparente elevação do ponto regulatório para glicemia. Por razões que não estão totalmente esclarecidas, pacientes nesta condição parecem ter baixo risco de desenvolver complicações por diabetes e raramente são sintomáticos. Apesar de ser obtida uma boa resposta de aumento da insulina com o tratamento com sulfonilureia, este geralmente não é necessário. O gene da glicocquinase parece ser um potencial candidato no diabetes tipo 2 (e um alvo terapêutico, dado que mutações de ativação podem causar hipoglicemia em humanos), entretanto, essas mutações não são mais frequentes entre pessoas com diabetes tipo 2 do que na população em geral.

A desfosforilação da glicose (reação reversa) é catalisada pela glicose 6-fosfatase (b). Este processo é necessário para a exportação da glicose (da gliconeogênese) pelas células hepáticas e renais em situações de hipoinsulinemia. A deficiência desta enzima (ou da proteína de transporte associada à glicose 6-fosfato) é a causa da glicogenose tipo 1 (doença de von Gierke), e sua hiperatividade é uma característica da produção hepática de glicose aumentada e relativamente não sensível à insulina típica do diabetes tipo 2. Os agentes sensibilizadores à insulina metformina e tiazolidinedionas parecem reduzir a atividade da glicose 6-fosfatase, apesar de não ser claro se estes são efeitos diretos ou mediados por alguma ação anterior.

Uma vez dentro da célula e fosforilada, a glicose é direcionada a um de quatro destinos metabólicos distintos. A glicose pode ser:

- metabolizada aerobicamente para gerar energia
- metabolizada anaerobicamente para gerar energia
- utilizada para sintetizar outras moléculas (glicérol e os esqueletos de carbono de alguns aminoácidos não essenciais)
- armazenada como glicogênio.

O fluxo dominante ao longo de cada via depende do tecido (p. ex. a gliconeogênese pode ocorrer no fígado e rins; o armazenamento de glicogênio, no fígado e músculo; geração de glicérol no tecido adiposo) e das circunstâncias metabólicas predominantes, como a demanda celular de ATP (requer glicólise), a demanda local (p. ex. estabilidade da membrana plasmática nos eritrócitos), a disponibilidade de oxigênio (o que determina se a glicólise será anaeróbica, com geração de lactato, ou aeróbica, com geração de piruvato, que pode ser convertido em acetil-CoA e entrar no ciclo do ácido tricarboxílico) e a disponibilidade de substrato alternativo (p. ex. ácidos graxos ou corpos cetônicos no estado de jejum).

Algumas destas vias, em particular a taxa de oxidação da glicose, têm se mostrado alteradas em indivíduos com diabetes tipo 2 e também em seus familiares não diabéticos.

A oxidação da glicose ocorre por meio da ação da enzima fosfofrutoquinase (c), reguladora da glicólise, sobre vários intermediários, gerando piruvato. O piruvato pode atravessar a membrana mitocondrial e entrar no ciclo do ácido tricarboxílico pelo complexo enzimático piruvato desidrogenase (PDH) da mitocôndria (d) (liberando um total de 38 moléculas de ATP por molécula de glicose) ou pode permanecer no citosol e ser convertido anaerobicamente a lactato pela enzima bidirecional lactato desidrogenase (LDH) (e) (gerando apenas duas moléculas de ATP por molécula de glicose). A piruvato desidrogenase do músculo é estimulada com o exercício e, na maioria dos tecidos, pela insulina, mas esta estimulação está diminuída no diabetes. Esta enzima é inativada por fosforilação, catalisada pela PDH quinase (que está hiperexpressa na resistência à insulina). Assim, o metabolismo da glicose é desviado do ciclo do ácido tricarboxílico. Este efeito pode ser prevenido pela ativação do receptor α ativador da proliferação de peroxissomo (do inglês, PPAR α , p. 739), de uma família de fatores de transcrição ativados por lipídeo. Tem-se reportado que doenças mitocondriais causam resistência à insulina ou diabetes (p. ex. diabetes *insipidus*, diabetes melito, atrofia óptica e surdez – síndrome DIDMOAD – ataxia de Friedreich e lipodistrofia associada ao HIV); índices de atividade mitocondrial (p. ex. número e tamanho de mitocôndrias) estão geralmente reduzidos em estados de resistência à insulina.

O lactato, gerado sob condições anaeróbicas (e em células como eritrócitos, que não possuem as enzimas necessárias), pode ser utilizado como substrato para a gliconeogênese tanto localmente quanto depois da exportação para o fígado (ciclo de Cori), ou pode entrar no ciclo do ácido tricarboxílico após a reconversão a piruvato (f).

Postula-se que o aumento na disponibilidade de substratos como os AGLs ou corpos cetônicos, entrando no ciclo do ácido tricarboxílico via acetil-CoA (g), pode levar a geração excessiva de citrato, com a consequente inibição da fosfofrutoquinase (PFK), desviando, assim, a glicose para vias alternativas não oxidativas (a glicose-AGL ou ciclo de Randle). A consequente redução da entrada de glicose no ciclo do ácido tricarboxílico poderia contribuir para a diminuição da oxidação da glicose e, assim, para o diabetes.

A glicogenólise (h) é iniciada pela glicogênio fosforilase, cuja atividade é estimulada pelo glucagon (no fígado) e pelas catecolaminas (no músculo). No músculo, a glicose liberada é usada localmente como fonte de energia: não é liberada para a circulação. O armazenamento de glicogênio no músculo pela glicogênio sintase (i) está diminuído no diabetes tipo 2, contribuindo substancialmente para a redução da disponibilidade de glicose.

A glicose intracelular também pode ser metabolizada pela via das pentoses fosfato (desvio da hexose-monofosfato) via glicose 6-fosfato desidrogenase (j). A deficiência desta enzima causa uma forma de anemia hemolítica ligada ao X, devido ao fato de esta via ser a única rota de metabolismo da glicose nas células vermelhas; esta doença é prevalente em pessoas originárias do litoral mediterrâneo.

A enzima reguladora da via sintética hexosamina (glutamina:frutose 6-fosfato aminotransferase, GFAT) (k) está hiperativada no diabetes e na hiperglicemia; esta via leva à glicosilação de proteínas, inclusive fatores de transcrição, e pode afetar a sensibilidade da célula à glicose. A via da hexosamina também é relevante para o desenvolvimento de complicações do diabetes pelas alterações na função endotelial mediadas pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), proteína quinase A e proteína quinase C. Defeitos na oxidação de glicose e o armazenamento de glicogênio podem causar o desvio da glicose para esta via, levando a resistência à insulina, redução na secreção de insulina e complicações diabéticas.

Modelos animais de glicotoxicidade apresentam diversas características do diabetes tipo 2, por exemplo, translocação reduzida de GLUT4 (reduzindo a captação de glicose pelos tecidos), redução da atividade da glicogênio sintase (reduzindo a incorporação de glicose em glicogênio), aumento na atividade da glicoquinase hepática (aumentando a retenção intracelular de glicose), aumento da produção de glicose no fígado e diminuição da atividade da glicoquinase nas células β (reduzindo a secreção de insulina). A resistência à insulina pode, assim, ser uma defesa contra o acúmulo intracelular excessivo de glicose, percebido pelo desvio excessivo para a via sintética da hexosamina e mediado pela regulação transcricional de enzimas-chave e vias intracelulares ('saciedade celular'). A diminuição da oxidação de glicose nas células β pancreáticas poderia levar a prejuízo da secreção de insulina e, em outros tecidos, à diminuição da disponibilidade de glicose, ambos os quais são marcadores do diabetes tipo 2. Contudo, ainda não se sabe se essas anormalidades realmente contribuem para o diabetes, se estão relacionadas a condições experimentais específicas (p. ex. concentrações de glicose e insulina) ou, ainda, se são consequências de outros processos patológicos.

Insulina

Biossíntese

A insulina é um hormônio peptídico (51 aminoácidos dispostos em duas cadeias de peptídeos, ligadas por duas pontes dissulfeto, peso molecular de 5807 Da), que é secretado pelas células β das ilhotas de Langerhans, no pâncreas. Na síntese de

insulina, a tradução do mRNA gera preproinsulina, um pró-hormônio que é submetido a modificação pós-traducional antes da liberação da molécula de insulina madura. A remoção de 24 aminoácidos da preproinsulina gera a pró-insulina, que consiste de 86 aminoácidos. A pró-insulina é armazenada em grânulos secretórios antes da liberação das células β por exocitose. Em indivíduos saudáveis, mais de 90% da pró-insulina é convertida em insulina madura pela remoção do componente metabolicamente inerte, o peptídeo C, antes da secreção. Os outros produtos da modificação pós-traducional são liberados quando ocorre a exocitose ou são degradados dentro dos grânulos secretórios, previamente à liberação. O peptídeo C é secretado em quantidade equimolar com a insulina madura. Em indivíduos saudáveis, somente pequenas quantidades (menos de 10% da produção de insulina madura) de pró-insulina e pró-insulina parcialmente clivada são liberadas. Estas taxas estão caracteristicamente alteradas em determinados estados patológicos, inclusive na secreção autônoma de insulina de um insulinoma e no diabetes melito tipo 2. Concentrações plasmáticas de pró-insulina e peptídeo C são baixas ou indetectáveis em casos de administração repetitiva de insulina exógena. A análise destas substâncias pode, portanto, ser útil no diagnóstico diferencial de hipoglicemia em determinadas circunstâncias. A pró-insulina pode-se acumular na insuficiência renal e sua concentração plasmática é alta na hiperproinsulinemia familiar.

As substâncias que estimulam a síntese e armazenamento de insulina incluem a glicose, manose, leucina, arginina e uma variedade de açúcares metabolizáveis e derivados do açúcar. A maioria destes também promovem secreção de insulina.

Secreção e farmacocinética

Os mecanismos pelos quais a liberação de insulina é desencadeada são o foco de muitas pesquisas. É evidente que há um canal de potássio sensível a sulfonilureia, dependente de ATP, cujo fechamento é um evento tardio do mecanismo de sinalização intracelular da célula β ; o fechamento desencadeia influxo de cálcio e exocitose. Não está claro como este canal de potássio é ativado, apesar de uma grande variedade de secretagogos estimularem a ativação desta via final comum. O mais importante destes é a hiperglicemia, apesar de a manose, o lactato, a arginina, a leucina e outros aminoácidos, o glucagon, o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP, conhecido a princípio como peptídeo gástrico inibitório), colecistocinina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), sulfonilureias e atividade do nervo parassimpático colinérgico (muscarínico) também estimularem a liberação de insulina; muitos destes secretagogos possuem efeitos sinérgicos. Tanto o tônus simpático neural quanto as catecolaminas circulantes inibem a secreção de insulina.

Devido às influências gástricas e cefálicas, a glicose oral é um estímulo mais potente para a secreção de insulina que uma quantidade equivalente de glicose intravenosa. Esta diferença é conhecida como efeito incretina e é predominantemente mediado por hormônios derivados do intestino, como a forma amida (7-36) truncado em N-terminal do GLP-1 e GIP. Recentemente, têm-se disponibilizado medicamentos que aumentam a liberação de insulina via canais de potássio sensíveis a sulfonilureia das células β (análogos a meglitinidas) e receptores de GLP-1 (análogos a GLP-1), ambos agindo de maneira dependente de glicose. Estes serão discutidos no [Capítulo 16](#).

Em indivíduos saudáveis, a insulina é secretada em pulsos com uma periodicidade de 11 a 15 minutos. O estímulo para secreção de insulina aumenta a frequência e a amplitude destes pulsos. Aproximadamente de 30 a 40 U (210-280 nmol) de insulina são secretados em 24 horas em indivíduos saudáveis de peso normal. A secreção de insulina é basal (0,25-1,0 U/h) até que a concentração de glicose exceda o limite de aproximadamente 90 mg/dL, e se torna máxima em uma concentração de 270-360 mg/dL.

A insulina é secretada no sistema porta venoso e, portanto, precisa passar pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Aproximadamente metade da insulina é metabolizada na primeira passagem pelo fígado. O fígado é exposto a concentrações de insulina aproximadamente três vezes mais altas que os outros tecidos durante a secreção endógena de insulina. O metabolismo de primeira passagem de insulina pelo fígado é variável, sendo controlado não somente pela concentração prevalecente de glicose no sangue, mas também por fatores liberados pelo intestino antes da absorção ser completa, e pela ação integrada de diversos sinais endócrinos e nutricionais em receptores da célula β . Não é surpreendente, portanto, a dificuldade em replicar padrões fisiológicos de concentrações de insulina ao administrar insulina exógena por via subcutânea.

A regulação autócrina e parácrina da secreção de insulina por hormônios pancreáticos e intestinais (que podem alcançar altas concentrações nas ilhotas) não é bem entendida. A secreção elevada de insulina envolve o recrutamento de mais células β para o modo secretor.

A concentração periférica de insulina durante o jejum varia entre 20 e 140 pmol/L (aproximadamente 2,5 a 20mU/L), dosada por imunoensaios em indivíduos saudáveis, sendo que valores mais altos estão associados ao aumento da idade e obesidade. Após uma refeição variada comum (700 a 800 kcal), o pico da concentração plasmática de insulina atinge aproximadamente 350-580 pmol/L (50 a 84 mU/L) em adultos jovens magros. A meia-vida da insulina injetada em uma veia periférica é de 2 a 6 minutos, sendo a maior parte eliminada pelo fígado e pequenas quantidades sendo eliminadas por outros

tecidos que possuem receptores de insulina, como o músculo esquelético, apesar de também haver eliminação independente de receptor por diversas proteases nos tecidos.

Alterações da síntese e secreção de insulina

Já foram identificadas diversas anormalidades genéticas da estrutura da insulina que envolvem mutações em seu gene e, portanto, alterações na sequência de aminoácidos. Algumas destas estão listadas na [Tabela 15.2](#). Todas as variantes de pró-insulina e insulina mencionadas têm atividade biológica reduzida em relação à insulina. Isto causa propensão ao diabetes, apesar de indivíduos que conseguem manter hipersecreção compensatória poderem não desenvolver a doença. Por exemplo, na hiperinsulinemia familiar, a hipersecreção é geralmente suficiente para prevenir o diabetes, ao passo que na insulina Wakayama, o diabetes é comum. Também já foram identificadas associações entre alguns polimorfismos que afetam o mecanismo secretório de insulina (p. ex. calpaína 10, uma molécula que promove a fusão de grânulos secretórios com a membrana da célula) e o diabetes.

TABELA 15.2 Alguns tipos de insulina alterada por determinação genética

Condição	Anormalidade	Consequências
Hiperinsulinemia familiar	Deficiência de clivagem do peptídeo C a partir da pró-insulina	Concentrações reais de insulina e tolerância à glicose normal
Insulina Chicago	Substituição de Leu por Phe na posição 25 da cadeia β	Diminuição de ligação ao receptor
Insulina Los Angeles	Substituição de Ser por Phe na posição 24 da cadeia β	Diminuição de ligação ao receptor
Insulina Wakayama	Substituição de Leu por Val na posição 3 da cadeia α	Diminuição de ligação ao receptor
Pró-insulinas Boston e Tóquio	Substituição de His por Arg na posição 65	Inabilidade para clivar pró-insulina em insulina
Pró-insulina Providence	Substituição de Asp por His na posição 10 da cadeia β	Inabilidade para clivar pró-insulina em insulina
Pró-insulina Kyoto	Substituição de Leu por Arg na posição 65	Inabilidade para clivar pró-insulina em insulina

As alterações mais comuns da secreção de insulina incluem a perda da pulsatilidade normal da liberação de insulina, uma característica precoce da obesidade e diabetes tipo 2. A perda progressiva da capacidade secretória de insulina no diabetes é discutida a seguir.

Ações da insulina

A insulina tem muitas ações em diversos locais do organismo, algumas das quais são listadas na [Tabela 15.3](#). É o principal hormônio que regula a concentração sanguínea de glicose. Deve-se notar que, enquanto os mecanismos de sua ação glicorregulatória têm sido assunto de inúmeras pesquisas, pouco se sabe sobre suas outras ações em condições de saúde ou de resistência à insulina, apesar de já terem sido propostos efeitos vasculares (proliferação do músculo liso vascular, vasodilatação) e efeitos relacionados ao crescimento, diferenciação e apoptose.

TABELA 15.3 Principais ações da insulina

Ações	Mecanismos
Fígado	
Inibição da produção hepática de glicose	Limitação do fornecimento de substrato Inibição de glicogenólise Inibição de gliconeogênese
Estímulo de armazenamento hepático de glicogênio	Estímulo da glicogênio sintase
Estímulo de glicólise hepática para metabolismo intermediário	Estímulo da fosfofrutoquinase
Estímulo de lipogênese hepática	Estímulo da piruvato desidrogenase
Estímulo de oxidação hepática de glicose	Estímulo da piruvato desidrogenase
Músculo Esquelético	
Estímulo de transporte de glicose	Ativação de transportador de glicose (GLUT4)
Estímulo de síntese de glicogênio no músculo	Estímulo da glicogênio sintase
Estímulo de glicólise muscular	Estímulo da fosfofrutoquinase
Tecido Adiposo	
Inibição de lipólise (lipídeo armazenado)	Inibição da lipase sensível a hormônio
Promoção de reesterificação	? Aumento no fornecimento de glicerol 3-fostato
Estímulo de lipólise (lipídeo circulante)	Estímulo da lipoproteína lipase
Aumento da captação de glicose	Diversos (? Para músculo/fígado)
Sistema Nervoso Central	
Saciedade	Incerto

Mudanças no tônus simpático	Incerto
Termogênese pós-prandial	Incerto
Outros	
Promoção de síntese de DNA	Incerto
Promoção de síntese de RNA	Vários
Estímulo da captação de aminoácidos	Incerto
Estímulo da Na ⁺ , K ⁺ -ATPase	? Aumento da disponibilidade de energia intracelular
Ativação de NA ⁺ /H ⁺ antiporte	Incerto
Retenção de sódio	Diversos mecanismos prováveis

Atualmente, são conhecidos apenas dois receptores que medeiam as ações da insulina: o receptor de insulina e o receptor de IGF (fator de crescimento semelhante à insulina). Entretanto, é evidente que existem curvas dose-resposta individuais para as diferentes ações da insulina nos diferentes tecidos. Por exemplo, a dose eficaz mediana (ED₅₀) para a ação antilipolítica da insulina no tecido adiposo é inferior a 140 pmol/L (20 mU/L) (e pode ser menor que 70 pmol/L), ao passo que para a inibição da produção de glicose hepática e estímulo da captação de glicose pelo músculo esquelético é de 210 a 350 pmol/L (30 a 50 mU/L) e 350 a 490 pmol/L (50 a 70 mU/L), respectivamente. A duplicação da concentração de insulina inibe a produção hepática de glicose em aproximadamente 80% e estimula a utilização periférica de glicose em cerca de 20%. Em pacientes com diabetes tipo 2, tais efeitos diferenciais na lipólise, produção hepática de glicose e captação de glicose, juntamente com a secreção (se reduzida) contínua de insulina, são provavelmente responsáveis pelo fato de a maior parte dos indivíduos não estarem sob risco de desenvolver cetoacidose (ao menos durante anos), apesar do evidente prejuízo na glicorregulação.

As diferentes ações da insulina têm diferentes cursos de tempo, com as glicorregulatórias e antilipolíticas ocorrendo em poucos minutos, e a regulação do crescimento e ações dependentes da síntese de novas proteínas ocorrendo em períodos de horas ou dias. A injeção intravenosa de insulina tem, tipicamente, pouco efeito sobre a glicose sanguínea por 5 a 10 minutos, a ação hipoglicêmica máxima ocorre depois de 5 a 15 minutos. A ação da insulina para a captação de glicose pelo músculo esquelético diminui com meia-vida de 10 a 20 minutos após o fim do estímulo insulinêmico.

A pró-insulina intacta e a parcialmente clivada têm atividades metabólicas geralmente similares às da insulina, apesar de sua meia-vida plasmática ser de 3 a 5 vezes mais longa e sua potência biológica ser de apenas 8 a 15% que a da insulina. Tem-se sugerido que a atividade hepática da pró-insulina seja relativamente mais potente que seu efeito na captação periférica de glicose.

O receptor de insulina

Os principais efeitos glicorregulatórios da insulina são mediados por um receptor transmembrânico localizado em células sensíveis a insulina. Este receptor é uma glicoproteína, com peso molecular total de 350000 Da, contendo quatro cadeias peptídicas (duas subunidades α e duas subunidades β), ligadas por pontes dissulfeto (Fig. 15.3). Duas isoformas do receptor (IR-A e IR-D) são formadas por *splicing* alternativo. O gene para o receptor de insulina e sua estrutura de aminoácidos têm sido caracterizados e apresentam homologia com os do receptor IGF-1 (a seguir). Dentro do domínio intracelular da subunidade β há uma tirosina-quinase, que é ativada quando a insulina se liga ao domínio extracelular das subunidades α . A tirosina-quinase promove autofosforilação do receptor seguida de ativação de treonina- e serina- quinases.

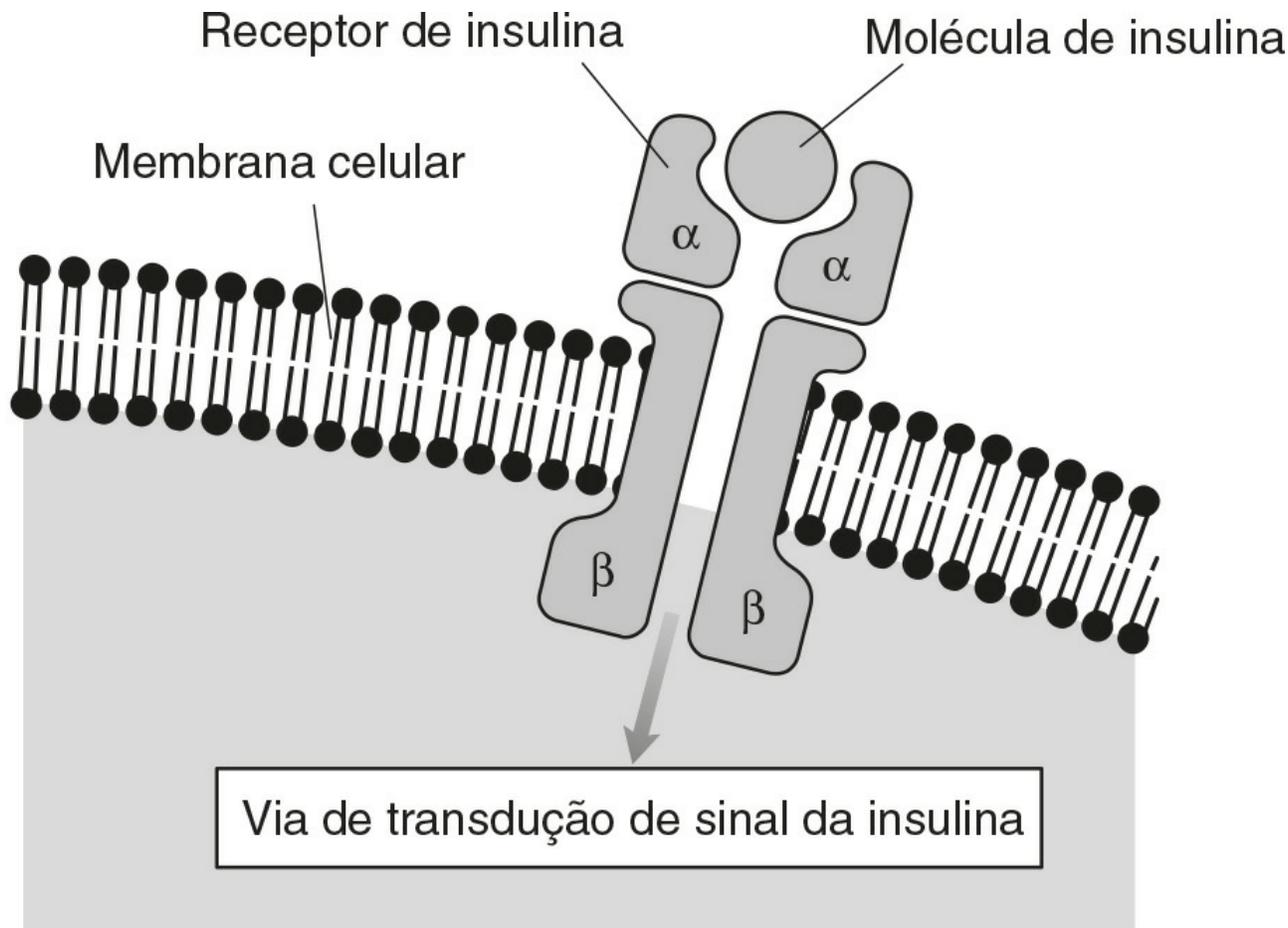


FIGURA 15.3 ■ O receptor de insulina.

O gene do receptor de insulina está localizado no braço curto do cromossomo 19 (19p 13.2). Raras mutações genéticas têm sido descritas, por exemplo, as síndromes de leprechaunismo e a de Rabson-Mendenhall, que resultam em severa intolerância à glicose com resistência à insulina exógena, e crescimento profundamente desordenado, em vez da típica resistência à insulina. Estas doenças são geralmente letais na infância e adolescência, respectivamente. Existem, ainda, polimorfismos “moderados” mais comuns do gene do receptor de insulina. Entretanto, estes parecem explicar apenas uma pequena proporção da notável variação de sensibilidade à insulina na população e são considerados uma causa rara (menos de 1%) do diabetes tipo 2. Além disto, a maior parte das mutações conhecidas do gene da insulina não é suficiente para causar diabetes isoladamente, embora possa tornar sua ocorrência mais provável na presença de outros fatores de risco.

Segundos mensageiros que medeiam os efeitos da insulina

A insulina pode ter múltiplas ações, até mesmo em uma única célula responsiva, e, portanto, há provavelmente diversas vias intracelulares mediando suas ações. As respostas glicorregulatórias e antilipolíticas são rápidas e provavelmente mediadas via treonina- e serina-quinases e AMPc. O estímulo da síntese de lipídeos e proteínas, a inibição da proteólise, a transcrição nuclear de RNA e a replicação de DNA são mais lentas e tem diferentes sistemas de segundos mensageiros. Estão sob investigação os sistemas de segundos mensageiros envolvendo diacilglicerol, proteína quinase C e glicosil-fosfatidilinositol, mas já foi demonstrado que alterações nestes sistemas são necessárias ou suficientes para causar diabetes no homem. Como resultado destas cascatas de segundos mensageiros, proteínas transportadoras de glicose são transportadas de dentro das células para a membrana, a fim de aumentar o fluxo de glicose para o citoplasma.

Após a ativação, os complexos insulina-receptor são internalizados por um processo endocítico; os receptores, em seguida, retornam para a membrana. A internalização da insulina é importante (e possivelmente essencial) para que seus sinais cheguem ao núcleo e influenciem o crescimento celular e a síntese de proteína. A internalização é uma via importante pela qual a insulina é retirada da circulação e degradada. As ações estimulantes da insulina na transcrição do DNA e tradução do RNA não dependem da atividade quinase do receptor de insulina da membrana plasmática, dos sistemas de segundos mensageiros discutidos anteriormente ou dos receptores de IGF descritos a seguir, mas envolvem efeitos diretos dentro do núcleo e sobre os ribossomos.

Fatores de crescimento semelhantes à insulina e seus receptores

Além de seus efeitos agudos sobre a captação e liberação de glicose e sobre o metabolismo de lipídeos, a insulina tem atividade promotora de crescimento em diversos modelos de cultura de tecido. Ao menos dois hormônios proteicos, os fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2), têm ações que se assemelham, em parte, a tais ações da insulina. As sequências de aminoácidos destas proteínas e as sequências de bases de seu DNA codificador são conhecidas e apresentam certa homologia com as da insulina. Os fatores de crescimento semelhantes à insulina são agonistas fracos do receptor de insulina e, assim, possuem fracos efeitos glicorregulatórios e antilipolíticos. Além disto, eles possuem efeitos promotores de crescimento mediados por dois receptores de IGF. A insulina se liga fracamente a estes receptores.

O papel fisiológico dos IGFs não está completamente estabelecido. Tem-se sugerido que estes ajam como somatomedinas (eles eram previamente chamados de somatomedinas C e A, termos que não são mais recomendados), uma vez que são induzidos pelo hormônio do crescimento e medeiam seus efeitos promotores de crescimento em crianças. Em adultos, acredita-se que promovam o crescimento de células em constante divisão como osteoblastos, condrócitos, fibroblastos e células eritroides.

A deficiência de hormônio do crescimento na fase adulta se manifesta por baixos escores gerais de qualidade de vida, redução de massa corporal magra, distribuição centrípeta de gordura, perda de mineral ósseo, perfil lipídico alterado, resistência à insulina e mudanças na secreção e metabolismo de outros hormônios circulantes, por exemplo, a tiroxina (p. 375). Os efeitos da deficiência de hormônio do crescimento na sensibilidade à insulina são complexos. Enquanto a intolerância à glicose é uma característica comum da acromegalia, em situações de deficiência de hormônio do crescimento, mudanças adversas consequentes do aumento da composição de gordura corporal tendem a compensar a falta de hormônios contrarregulatórios para produzir resistência à insulina. A terapia de reposição na deficiência de hormônio do crescimento no adulto produz alguns efeitos imprevisíveis, apesar de um período de elevada resistência à insulina poder gerar uma modesta melhora a longo prazo.

A hipoglicemia relacionada a tumor pode ser decorrente da produção excessiva de IGFs, especificamente do "grande" IGF-2. Concentrações locais e sistêmicas de IGFs são moduladas por uma variedade de proteínas de ligação. Enquanto o IGF-2 total pode não estar aumentado na hipoglicemia relacionada a tumor, o mesmo está presente em uma forma imatura, a qual circula com maior biodisponibilidade que a normal, devido a sua habilidade prejudicada de formar o complexo ternário normal de 150 kD com a proteína de ligação de IGF-3 (IGFBP-3) e a subunidade ácido-lábil (ALS). Este efeito tem sido descrito em diversos tumores, especialmente aqueles de origem mesenquimal e epitelial. Maiores discussões sobre este tópico são apresentadas no [Capítulo 17](#).

Anos atrás, observou-se pela primeira vez que a retinopatia diabética proliferativa poderia regredir após hipofisectomia, tanto em animais quanto em humanos. Este efeito parece ser mediado via redução de IGF-1, devido à deficiência de hormônio do crescimento observada após ablação da pituitária. Uma das hipóteses é que os desequilíbrios metabólicos do diabetes reduzem a geração hepática de IGF-1 em resposta ao hormônio do crescimento (*i.e.*, induzem a resistência ao hormônio do crescimento), que é, então, hipersecretado (devido à falta de *feedback* negativo do IGF-1), atingindo concentrações capazes de estimular a produção de IGF-1 em tecidos não hepáticos. Entretanto, estudos sobre o pegvisomanto, um análogo do hormônio do crescimento que antagoniza a geração de IGF-1 em resposta ao hormônio do crescimento, não têm demonstrado benefícios na retinopatia diabética.

CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELITO

Introdução

Diabetes é a doença metabólica mais comum, com incidência cumulativa de 5 a 10% em pessoas acima de 40 anos em países desenvolvidos, nos quais mais de 90% dos casos são de diabetes tipo 2. Programas de rastreamento populacional frequentemente revelam que até metade dos sujeitos com diabetes tipo 2 não haviam sido diagnosticados previamente. Enquanto o aparecimento do diabetes tipo 2 está aumentando exponencialmente com a epidemia de obesidade em muitas partes do mundo, a incidência de diabetes tipo 1 também vem aumentando nos últimos anos por motivos menos evidentes. Não obstante, a prevalência de diabetes tipo 2 em crianças está se aproximando da prevalência de diabetes tipo 1, tendo sido somente cerca de 2 a 4% de todos os casos de diabetes na infância até 1994, e, pela tendência atual, prevê-se que ultrapasse o diabetes tipo 1 até 2025. Uma grande proporção destas crianças, geralmente apresentando a doença na puberdade, requer o uso de insulina a partir do diagnóstico. Se isto é devido à hipótese do acelerador ("efeito duplo do diabetes"), em que o risco de um indivíduo contrair diabetes tipo 1 é maior pela existência prévia do diabetes tipo 2 ou resistência à insulina, não está claro.

Apesar de a insulina ter várias ações, como descrito anteriormente, o diabetes é definido apenas em termos de concentrações elevadas de glicose no sangue. Como a glicemia é uma variável contínua, os pontos de corte para diagnóstico

são um tanto arbitrários.

Alterações recentes dos critérios de diagnóstico para diabetes e intolerância à glicose refletem o risco cardiovascular elevado, evidente até mesmo em níveis moderados de hiperglicemia de jejum (aproximadamente 108 mg/dL em alguns estudos). Entretanto, o limite de glicose no sangue para este efeito é quase certamente menor que para as complicações microvasculares únicas ao diabetes melito. Algumas pessoas assim diagnosticadas podem não estar, necessariamente, sob risco de desenvolver o conjunto de complicações (nefropatia, retinopatia, neuropatia) que tem, tradicionalmente, caracterizado a doença e determinado sua gestão.

Definições

Os critérios para diagnóstico de diabetes melito estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) têm sido adotados pela American Diabetes Association (ADA) e Diabetes UK, embora sejam ligeiramente diferentes para intolerância à glicose. A OMS introduziu os critérios para diagnóstico em 1979, mas estes foram revisados em 2000 devido ao melhor entendimento acerca da intolerância à glicose “mais moderada”. O uso da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) para diagnóstico foi introduzido em 2011. Os critérios da OMS para diagnóstico, com relação à glicose, são apresentados no [Quadro 15.2](#) e na [Tabela 15.4](#), e suas recomendações referentes ao uso da HbA_{1c} são apresentadas no [Quadro 15.3](#). Os critérios da OMS consideram os valores de jejum e de 120 min no teste oral de tolerância à glicose (TOTG). A reprodutibilidade do TOTG deixa muito a desejar (reporta-se um CV de até 50% para as concentrações de glicose plasmática de 120 min). Se um indivíduo se encaixa nos critérios da OMS para diabetes, deve ocorrer melhora subsequente da tolerância à glicose (p. ex. como resultado de perda de peso ou espontaneamente), mas considera-se que tais indivíduos apresentam tendência para diabetes ao longo da vida.

QUADRO 15.2 Recomendações da Organização Mundial da Saúde para diagnóstico de diabetes melito baseado em glicose

Critérios para diagnóstico de diabetes melito

1. Sintomas de diabetes mais concentração plasmática de glicose casual maior ou igual a 200 mg/dL. Casual é definido como qualquer horário do dia, sem considerar o tempo desde a última refeição. Os sintomas clássicos de diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada

ou

2. Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL. Jejum é definido como ausência de ingestão calórica por, no mínimo, 8 horas

ou

3. Duas horas após carga de glicose de 200 mg/dL durante o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG). O teste deve ser realizado como descrito pela OMS, usando quantidade de glicose contendo o equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água.

Na ausência de hiperglicemia inequívoca ou sintomas clássicos, esses critérios devem ser confirmados com a repetição do teste em outro dia.

A terceira medida (TOTG) não é recomendada para o uso clínico de rotina.

QUADRO 15.3 Diagnóstico de diabetes melito usando HbA_{1c} de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde

Critérios para o diagnóstico de diabetes melito

- HbA_{1c} pode ser usado com um teste de diagnóstico para diabetes, desde que:
 - rigorosos testes de qualidade estejam em vigor
 - os ensaios estejam padronizados de acordo com critérios alinhados aos valores de referência internacionais
 - não haja condições que impeçam sua medição acurada
- HbA_{1c} de 48 mmol/mol (6,5%) é recomendado como o valor de corte para diagnóstico de diabetes. Um valor inferior a 48 mmol/mol (6,5%) não exclui o diagnóstico de diabetes estabelecido a partir de testes orais de glicose
- Em pacientes com HbA_{1c} maior ou igual a 48 mmol/mol (6,5%), mas sem os sintomas de diabetes, deve-se repetir a avaliação de HbA_{1c} em outra amostra. Se o segundo resultado for inferior a 48 mmol/mol (6,5%), trate como alto risco de diabetes e repita o teste em 6 meses, ou antes, se os sintomas se desenvolverem.

Situações em que o HbA_{1c} não é apropriado para diagnóstico de diabetes

- Crianças e pessoas jovens
- Pacientes de qualquer idade que estejam sob suspeita de ter diabetes tipo 1
- Pacientes com sintomas de diabetes por menos de 2 meses
- Pacientes com alto risco de diabetes que estejam com alguma doença aguda (p.ex. aqueles que necessitam de internação hospitalar)
- Pacientes fazendo uso de medicação que possa causar rápida elevação de glicose, por exemplo, esteroides e antipsicóticos
- Pacientes com dano pancreático agudo, inclusive cirurgia pancreática
- Gravidez
- Hemoglobinopatias
- Anemia (hemolítica e por deficiência de ferro)
- Doença renal
- Infecção por HIV

Pacientes com HbA_{1c} inferior a 48 mmol/mol (6,5%)

- Tais pacientes podem ainda preencher os critérios de glicose da OMS para o diagnóstico de diabetes

- Use os testes de glicose que a OMS preconiza para pacientes com sintomas de diabetes ou em risco muito alto, clinicamente, de diabetes (embora o uso de tais testes não sejam recomendados de rotina nesta situação)

Pacientes que estão sob alto risco clínico de desenvolver diabetes

- HbA_{1c} de 42 a 47 mmol/mol (6,0-6,4%):
 - Fornecer conselhos sobre o estilo de vida
 - Alertar aos pacientes que reportem os sintomas de diabetes
 - Monitorar HbA_{1c} anualmente
- HbA_{1c} <42 mmol/mol (6,0%):
 - Pacientes podem ainda estar sob alto risco para diabetes
 - Revise o risco individual do paciente e trate como “alto risco para diabetes”, como clinicamente indicado.

A [Tabela 15.4](#) indica os critérios para o diagnóstico de tolerância à glicose diminuída (TGD) e glicemia de jejum alterada (IFG), que são estados metabólicos intermediários entre a tolerância à glicose normal e diabetes. Para propósitos epidemiológicos ou de rastreamento populacional, o valor de jejum ou o de 2 horas após 75 g de glicose oral pode ser usado individualmente. Para propósitos clínicos, o diagnóstico do diabetes deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios. As concentrações de glicose não devem ser determinadas no soro ou plasma, a menos que as células vermelhas tenham sido imediatamente removidas, ou a glicólise resultará em subestimação imprevisível das concentrações reais. Deve-se destacar que conservantes de glicose, como o fluoreto, não previnem totalmente a glicólise. Se o sangue total é usado, a amostra deve ser mantida entre 0 e 4 °C e analisada assim que possível.

TABELA 15.4 Concentrações de glicose para o diagnóstico de diabetes melito e outras categorias de hiperglicemia, de acordo com o guia da OMS (1999 e 2006)

	Concentração de glicose (mg/dL)			
	Sangue total		Plasma	
	Venoso	Capilar	Venoso	Capilar
Diabetes melito				
Jejum	≥109,8	≥109,8	≥126	≥126
<i>ou</i>				
2h após carga de glicose	≥180	≥199,8	≥199,8	≥219,6
<i>ou ambos</i>				
Tolerância à glicose prejudicada (TGD)				
Jejum (se avaliada)	<109,8	<109,8	<126	<126
<i>e</i>				
2h após carga de glicose	120,6-178,2	140,4-198	140,4-198	160,2-217,8
Glicemia de jejum prejudicada (IFG)				
Jejum	100,8-108	100,8-108	109,8-124,2	109,8-124,2
<i>e</i>				
2h após carga de glicose (se avaliada)	<120,6	<140,4	<140,4	<160,2

Indivíduos com TGD e IFG possuem alto risco de progressão para diabetes; TGD e IFG devem, então, ser considerados como categorias de risco para diabetes e/ou doença cardiovascular futura. Em alguns casos, a hemoglobina glicada (HbA_{1c}), cuja concentração reflete a glicemia ao longo de várias semanas, fornece sensibilidade e especificidade para o diagnóstico quase iguais aos das medidas de glicose, e um valor de corte de 48 mmol/mol (6,5%) é atualmente aceito como diagnóstico, apesar de ser importante notar que um valor abaixo deste nível não necessariamente exclui a possibilidade de diabetes. Diversas classificações foram propostas para o diabetes. A mais utilizada atualmente é a proposta pela OMS e adotada pela ADA, apresentada no [Quadro 15.4](#). Entretanto, deve-se reconhecer que a unanimidade na nomenclatura ainda deve ser estabelecida, especialmente nas áreas de diabetes gestacional, diabetes relacionado à pancreatite e diabetes relacionado à malnutrição/tropical.

QUADRO 15.4

Classificação etiológica do diabetes melito

I. Diabetes tipo 1 (destruição de células β, geralmente levando a deficiência absoluta de insulina)

- Mediada pelo sistema imunológico
- Idiopático

II. Diabetes tipo 2 (pode variar de resistência à insulina predominante com relativa deficiência de insulina a defeito secretório predominante com resistência à insulina)

III. Outros tipos específicos

- A. Defeitos genéticos de função das células β
 - 1. Cromossomo 12, fator nuclear de hepatócito (HNF-1A) (MODY 3)
 - 2. Cromossomo 7, glicoquinase (MODY 2)
 - 3. Cromossomo 20, HNF-1A (MODY 1)
 - 4. Cromossomo 13, fator promotor de insulina-1 (IPF-1, MODY 4)
 - 5. Cromossomo 17, HNF-1B (MODY 5)
 - 6. Cromossomo 2, NeuroD1 (MODY6)
 - 7. DNA mitocondrial
 - 8. Outros
- B. Defeitos genéticos na ação da insulina
 - 1. Resistência à insulina tipo A
 - 2. Leprechaunismo
 - 3. Síndrome Rabson-Mendenhall
 - 4. Diabetes lipotrófico
 - 5. Outros
- C. Doenças do pâncreas exócrino*
 - 1. Pancreatite
 - 2. Trauma/pancreatectomia
 - 3. Neoplasia
 - 4. Fibrose cística
 - 5. Hemocromatose
 - 6. Pancreatopatia fibrocalcificada
 - 7. Outras
- D. Endocrinopatias*
 - 1. Acromegalia
 - 2. Síndrome de Cushing
 - 3. Glucagonoma
 - 4. Feocromocitoma
 - 5. Hipertireoidismo
 - 6. Somatostatina
 - 7. Aldosteronoma
 - 8. Outras
- E. Induzida por fármacos ou químicos*
 - 1. Vacor
 - 2. Pentamidina
 - 3. Ácido nicotínico
 - 4. Glicocorticoides
 - 5. Hormônios tireoidianos
 - 6. Diazoxida
 - 7. Agonistas β -adrenérgicos
 - 8. Tiazidas
 - 9. Dilantina
 - 10. α -Interferon
 - 11. Outras
- F. Infecções*
 - 1. Rubéola congênita
 - 2. Citomegalovírus
 - 3. Outras
- G. Formas incomuns de diabetes mediado por sistema imunológico*
 - 1. Síndrome da pessoa rígida
 - 2. Anticorpos contra receptor de insulina
 - 3. Outras
- H. Outras síndromes genéticas associadas, às vezes, ao diabetes
 - 1. Síndrome de Down
 - 2. Síndrome de Klinefelter
 - 3. Síndrome de Turner
 - 4. Síndrome de Wolfram
 - 5. Ataxia de Friederich
 - 6. Coreia de Huntington
 - 7. Síndrome Laurence-Moon-Biedl
 - 8. Distrofia miotônica
 - 9. Porfíria
 - 10. Síndrome de Prader-Willi
 - 11. Outras

IV. Diabetes melito gestacional (DMG)

Classes de risco estatísticas (pessoas com tolerância normal à glicose, mas com risco substancialmente elevado de desenvolver diabetes)

- Alteração prévia de tolerância à glicose

Diabetes melito tipo 1

Introdução

Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes com diabetes têm diabetes melito tipo 1: este é caracterizado por severa deficiência de insulina decorrente da destruição das células β . O grau de deficiência insulínica é tão severo que os pacientes necessitam de terapia com insulina exógena a fim de evitar o rápido declínio a caquexia, desidratação, cetoacidose e morte, que era a consequência inevitável da doença antes da descoberta da insulina, por Banting e Best, em 1921. Medidas dietéticas não podem prevenir este problema, apesar de retardarem seu início, e a sobrevivência por vários anos na era pré-insulina com dietas hipocetóticas altamente restritivas não era desconhecida. A suspensão da terapia com insulina exógena em pacientes com diabetes tipo 1 geralmente resulta em cetoacidose em 48 horas, e isso pode acontecer em menos de 12 horas quando a insulina for previamente administrada por via intravenosa (e, portanto, eliminada dentro de minutos sem efeito de depósito) e em condições de demanda por insulina elevada ou resposta contrarregulatória, como na sepsis sistêmica.

A maioria dos pacientes de diabetes tipo 1 recorre a atendimento médico dentro de semanas ou, no máximo, meses após seu início, tamanha sua severidade. Em contrapartida, o início do diabetes tipo 2 é insidioso, podendo a doença estar presente por vários anos antes do diagnóstico. Apesar de a condição (inclusive diabetes autoimune latente do adulto, LADA, a seguir) poder se manifestar em qualquer idade, a maioria dos pacientes o apresentam na infância e o diagnóstico raramente é feito depois dos 30 anos de idade.

Entretanto, a distinção entre diabetes tipo 1 e tipo 2 não é sempre nítida e nem sempre é possível categorizar os pacientes de acordo somente com os parâmetros clínicos, mesmo após o detalhamento de sua história, considerando fatores como duração dos sintomas e grau de perda de peso. Assim, em alguns pacientes, fazem-se necessárias investigações adicionais a fim de estabelecer o diagnóstico correto. O diabetes autoimune latente do adulto é um raro subtipo do diabetes tipo 1. Os indivíduos afetados tendem a desenvolver o diabetes de maneira mais insidiosa e parecem responder, ao menos no início, a outros tratamentos além de insulina e sulfonilureias. Alguns pacientes com diabetes tipo 1 autoimune, apesar de poderem ter apresentado cetoacidose, mantêm uma reserva suficiente de células das ilhotas para alguns meses após o diagnóstico, conseguindo manter-se livres de cetose na ausência ou presença de pouca insulina (a chamada “fase lua-de-mel”). No mesmo sentido, pacientes com diabetes tipo 2 podem-se tornar suscetíveis à cetose ao passo que a falência das células β progride, passando de relativa a absoluta, frente à exaustão celular ou destruição da célula da ilhota, particularmente em condições de alta demanda por insulina, como na sepsis sistêmica. A “hipótese do acelerador”, do diabetes tipo 2 predispondo o diabetes tipo 1 via estresse das células das ilhotas, e a alta prevalência de coexistência de características de diabetes tipo 1 e tipo 2 são discutidas a seguir, em relação ao início do diabetes na infância.

Quando a confirmação do diabetes tipo 1 (autoimune) é necessária, pode ser útil a quantificação de anticorpos contra descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e/ou células das ilhotas (ICA). Entretanto, estes anticorpos podem ser detectáveis em indivíduos saudáveis (aproximadamente 2%), e a possibilidade de um resultado positivo no real diabetes autoimune diminui de acima de 85%, no início da doença, a taxas negligenciáveis depois de 10-15 anos. Apesar de concentrações basais do peptídeo C, ou estimuladas por glucagon (a resposta normal é o dobro da concentração de peptídeo C após 6 a 20 min da administração de 1 mg de glucagon i.m.) determinarem a existência de insulinopenia absoluta severa no momento do teste, resultados negativos são mais difíceis de interpretar, uma vez que a secreção de insulina endógena pode ter sido suprimida após tratamento de longo prazo com insulina exógena.

Indivíduos que não apresentam diabetes, mas que possuem níveis detectáveis de anti-GAD ou anti-ICAs, podem estar em maior risco de desenvolver diabetes tipo 1 (e outras doenças autoimunes), no futuro. Diversos estudos vêm tentando determinar se a intervenção com imunossuppressores reduz o risco nestas pessoas (geralmente parentes de primeiro grau das pessoas com diabetes tipo 1, com genótipo de alto risco e positivo para anticorpos), ou se ajuda a preservar qualquer função residual das células β no momento do diagnóstico. Até o presente, os efeitos colaterais dos fármacos usados parecem superar seus benefícios, apesar de ter sido demonstrado algum retardamento na progressão para completa deficiência insulínica, ao menos em alguns destes estudos.

Etiologia: suscetibilidade genética e possíveis cofatores ambientais

O diabetes tipo 1 resulta, normalmente, de um ataque autoimune contra as células β pancreáticas. Não se sabe quais fatores desencadeiam o ataque. Embora alguns vírus possam provocá-lo (como observado claramente com a rubéola congênita), para a maioria dos pacientes não está claro quais fatores são responsáveis. Em pacientes com outras doenças autoimunes (p. ex.

doença de Addison, doença autoimune da tireoide, doença celíaca), parece que o ataque ao pâncreas é parte de um processo de múltiplos órgãos ou poliglandular. É marcado por índices sistêmicos do processo autoimune, como autoanticorpos circulantes contra células das ilhotas (os quais, em altas concentrações, podem ser fixadores de complemento) e mudanças nos níveis de linfócitos T e B circulantes. O processo de destruição das células β geralmente leva vários meses e ocorre em ciclos de deterioração e remissão. A apresentação aguda do diabetes tipo 1 ocorre, usualmente, durante uma deterioração aguda da função das células β , sendo a doença frequentemente descoberta por uma intercorrência. Após a recuperação do paciente, que adota uma dieta adequada e é tratado com insulina exógena, há uma melhora temporária da função das células β , conhecida clinicamente como “fase lua-de-mel”, durante a qual o controle glicêmico pode ser relativamente fácil de manter. A fase lua-de-mel pode durar de 6 até 24 meses, ocasionalmente, e a função das células β pode ser enganosamente boa durante este período.

Subsequentemente, a secreção de insulina e peptídeo C é perdida quase completamente (resposta máxima de peptídeo C inferior a 0,5 μ g/L em seguida a uma carga de glicose); entretanto, o grau de qualquer função residual das células β pode determinar a facilidade com a qual o controle glicêmico pode ser alcançado com a terapia de insulina exógena.

Apesar da destruição das células β ser a causa do diabetes melito tipo 1, outros prejuízos secundários ocorrem, inclusive resistência à insulina exógena, apesar disto ser mais comum no diabetes tipo 2. Existem vários mecanismos para isto, incluindo o desenvolvimento de anticorpos anti-insulina (relativamente raros com insulina humana sintética) e composição corporal anormal devida, em parte, à administração periférica de insulina ou pela pré-disposição do indivíduo à resistência à insulina por fatores genéticos e morfológicos que também operam no diabetes melito tipo 2. Estes fatores morfológicos estão se tornando altamente comuns com o aumento mundial da obesidade, que afeta indivíduos com ou sem diabetes tipo 1.

Alguns marcadores genéticos estão associados à alta prevalência de diabetes tipo 1. Muitos destes são localizados no cromossomo 6, em genes relacionados a antígenos ligados a histocompatibilidade (HLAs), que juntos provavelmente contam para quase metade do risco genético, apesar de estudos recentes de associação genômica terem identificado outros marcadores de risco. Algumas destas associações estão listadas na [Tabela 15.5](#). A maior parte de diabetes tipo 1 associado a HLA-DR4 se manifesta na infância, ao passo que o associado a HLA-DR3 tem idade de início variada.

TABELA 15.5 Associações genéticas ao diabetes melito tipo 1

Alelo	Cromossomo	Notas
HLA-DR3	6	Notas
HLA-DR4	6	Risco relativo = 5 vezes
HLA-B8, B15 e B18	6	Risco relativo = 7 vezes
HLA-DQR4	6	Devido a desequilíbrio na ligação com DR3 e DR4
Gene da insulina	11	Risco relativo de até 90 vezes
Receptor de células T	?	
Cadeia pesada de Ig	14	Importância contestada
Grupo sanguíneo Kidd	18	Importância contestada

Diabetes melito tipo 2

Introdução: a heterogeneidade do diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 é a forma mais comum de diabetes melito no mundo. Geralmente é considerado um diagnóstico de exclusão, ou seja, pacientes são diagnosticados com diabetes tipo 2 porque não apresentam as características típicas do tipo 1.

O diabetes tipo 2 provavelmente não é uma condição única. Em todos os pacientes com a doença, existe tanto a resistência à insulina quanto a deficiência relativa de insulina. Alguns pacientes com diabetes de início tardio inicialmente diagnosticados como tipo 2, são descobertos como tendo diabetes tipo 1 (diabetes latente autoimune no adulto, LADA). Com o tempo (talvez mais de 5 a 15 anos do diagnóstico), o controle glicêmico em pacientes geralmente se torna mais difícil de alcançar; a deficiência de insulina se torna mais aparente e um subgrupo de pacientes se torna suscetível a cetose. Dados do *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) sugerem que o tempo médio para uso de insulina foi de aproximadamente 7 anos a partir do diagnóstico de diabetes tipo 2, e confirmaram a impressão clínica de um processo progressivo em vez de uma doença estática. O paciente típico de diabetes tipo 2 tem sobrepeso (média de IMC na apresentação acima de 27 kg/m²), com distribuição central da obesidade (avaliada mais convenientemente pela circunferência da cintura ou pela razão cintura:quadril), o que confere um risco independente e adicional ao do índice de massa corporal (IMC) elevado. O risco relativo de diabetes ajustado para idade começa a aumentar em valores que são considerados normais, baseado no risco de mortalidade (24 kg/m² para homens, 22 kg/m² para mulheres), e aumenta exponencialmente conforme o IMC aumenta ([Fig. 15.4](#)). O notável

aumento na prevalência da obesidade é um importante contribuinte para a prevalência de diabetes tipo 2. Aumentos na massa de gordura abdominal, ganho de peso desde o período adulto jovem e um estilo de vida sedentário são fatores de risco relacionados à obesidade adicionais para diabetes. Em alguns grupos étnicos (particularmente aqueles de partes do sul da Ásia), o risco de diabetes pode ser maior em níveis mais baixos de obesidade.

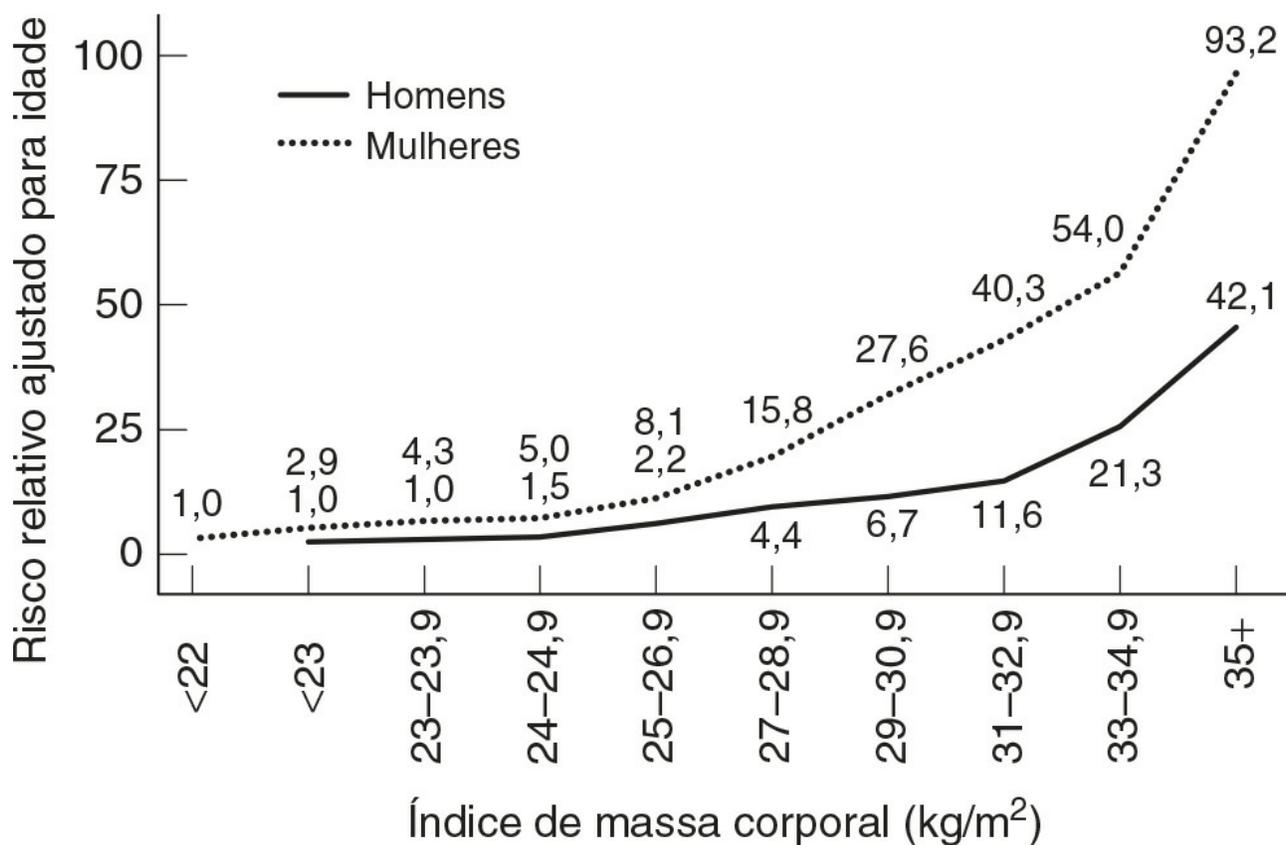


FIGURA 15.4 ■ Relação entre IMC e risco de diabetes tipo 2. O risco de diabetes aumenta conforme os valores de IMC aumentam, em homens e mulheres.

Outros fatores de risco ambientais independentes incluem nascer de uma mãe com diabetes melito gestacional, apresentar um peso excepcionalmente alto ou baixo ao nascer. O último, segundo a “hipótese de Barker”, predispõe à diabetes e obesidade devido a, entre outras coisas, ligar genes parcimoniosos para combater a malnutrição intrauterina.

Pacientes magros com diabetes tipo 2 tendem a apresentar deficiência insulínica mais severa. Graus mais altos de obesidade são associados a maior resistência à insulina. Uma controvérsia não resolvida do diabetes tipo 2 permanece se, para o tipo comum observado em europeus, o defeito primário na homeostase da glicose é na deficiência insulínica, na resistência à insulina ou ambos. Dado que muitos indivíduos com resistência à insulina severa não apresentam diabetes e que alguns pacientes com diabetes tipo 2 têm baixa resistência à insulina, é provavelmente verdade dizer que a resistência à insulina não é uma causa necessária nem suficiente: em vez disso, algum grau de disfunção da célula β (como uma tendência herdada, resultado da disfunção da célula β , ou como parte de um processo degenerativo) é a condição *sine qua non* para diabetes tipo 2. Tal disfunção da célula β pode tomar a forma de uma falta *relativa* da secreção de insulina ou de *padrões anormais* da secreção de insulina. Tais anormalidades foram descritas em pacientes que, mais tarde, desenvolveram diabetes tipo 2, e incluem mudanças na amplitude e frequência dos pulsos secretores de insulina e a perda da secreção de insulina de primeira fase (o pulso inicial de secreção de insulina observado após uma refeição ou o teste de tolerância à glicose), com prolongamento e aumento da segunda fase (a última resposta observada depois de uma refeição). Estas alterações da secreção de insulina são reversíveis após algumas formas de cirurgia bariátrica para obesidade mórbida em pacientes com diabetes tipo 2.

Estudos populacionais indicam que a existência concomitante, em um indivíduo, de uma causa para a resistência à insulina (geralmente obesidade) e de uma causa para uma reserva secretória de insulina relativamente baixa prediz o início tardio do diabetes melito tipo 2.

A diferenciação entre diabetes tipo 2 idiopática e diabetes “secundário” pode ser difícil. Diabetes secundário é um termo que implica outro processo patológico causando o diabetes (Quadro 15.4). Ao passo em que há bom entendimento da história natural e abordagem de tratamento no diabetes tipo 2, há pouco conhecimento sobre o diabetes secundário: ocasionalmente, pode-se alcançar melhora significativa do diabetes ao tratar a condição primária.

Fatores genéticos no diabetes melito tipo 2

Estudos familiares sugerem que o diabetes melito tipo 2 é fortemente hereditário. Taxas de concordância para gêmeos idênticos excedem 90%. Alguns grupos raciais apresentam alta incidência de diabetes tipo 2. Exemplos notáveis incluem os índios Pima do Arizona e os ilhéus do Pacífico, com taxas de prevalência de até 50%. No Reino Unido, a prevalência de diabetes tipo 2 em pessoas sul-asiáticas é de aproximadamente duas ou três vezes daquela de pessoas com origem europeia. Pessoas afro-caribenhas apresentam prevalência intermediária. A história natural do diabetes tipo 2 e sua propensão a complicações de longo prazo varia entre as raças (como exemplos sendo a ausência relativa de doença do pé diabético em asiáticos britânicos e a alta prevalência de neuropatia diabética entre os descendentes afro-caribenhos).

Na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2, o padrão de hereditariedade sugere uma doença poligênica, com importante papel dos fatores ambientais, como obesidade e baixo nível de exercício.

Técnicas de biologia molecular não mostraram, ainda, associação consistente do diabetes tipo 2 a quaisquer alterações da codificação da insulina no DNA, do receptor de insulina ou dos peptídeos transportadores de glicose, exceto em uma pequena porcentagem dos casos (menos de 1%). Anormalidades do gene da glicoquinase e de certos genes de fator nuclear hepático têm sido apontadas como causa de alguns casos de diabetes tipo MODY (p. 298), mas não de diabetes tipo 2. Estudos mais recentes de associação genômica identificaram diversos fatores genéticos predispostos; a maioria dos quais parece se relacionar com a função da célula β , mas, interessantemente, o fator mais forte já identificado (o gene FTO, que é expresso no hipotálamo e acredita-se estar envolvido na regulação do peso corporal) parece aumentar o risco de diabetes por predispor a maior peso corporal; homozigotos para a variante predisposta do gene apresentam em média 3 quilos a mais que aqueles sem a homozigose.

Defeitos glicorregulatórios no diabetes melito tipo 2

A causa exata do diabetes melito tipo 2 é desconhecida. A hiperglicemia é decorrente da alta produção hepática de glicose e, em menor grau, falência do músculo esquelético na captação da glicose e seu armazenamento como glicogênio. Apesar de muitos fatores contribuírem para estes dois defeitos, eles podem ser amplamente categorizados em três grupos: deficiência/disfunção das células β , resistência à insulina e alterações da disponibilidade de glicose mediada por outros fatores que não a insulina. Talvez seja útil indicar que apesar de apenas concentrações anormais serem observadas na prática clínica, os fluxos podem ser medidos em estudos de pesquisa e alguns destes são indicados na [Tabela 15.6](#).

TABELA 15.6 Algumas comparações de concentrações e fluxos na obesidade/síndrome de resistência à insulina/diabetes tipo 2 precoce

Substância ou processo	Concentrações	Fluxos
Glicose	Aumento na concentração de jejum	Taxa de disposição normal em todo o corpo Produção e captação normal de glicose em todo o corpo
Ácidos graxos não esterificados	Variáveis	Produção geralmente normal em todo o corpo, durante o jejum Responsividade à alimentação prejudicada
Lipoproteínas de densidade muito baixa	Concentração elevada	Produção, meia-vida plasmática e captação elevadas em todo o corpo
Oxidação de proteínas	Quociente respiratório (QR) corporal reflete a dieta	QR corporal reflete a dieta, mas é mais baixo em indivíduos obesos

Deficiência/disfunção das células β no diabetes melito tipo 2. A importância da deficiência das células β varia entre diferentes grupos e diferentes indivíduos com diabetes melito tipo 2. Alterações na secreção de insulina estão presentes em todos os pacientes, mas as causas destes defeitos não estão estabelecidas ainda. Da mesma maneira, ainda não está claro se uma anormalidade na secreção de insulina é geralmente o primeiro defeito etiológico ou se outros defeitos glicorregulatórios são secundários a este defeito pancreático. Diversos pesquisadores sugerem que a disfunção da célula β é a primeira alteração do diabetes tipo 2, mas que tal disfunção pode ser mais súbita do que a observada no diabetes tipo 1.

A deficiência de insulina tem sido descrita no diabetes melito tipo 2, mas às vezes, pode ser devido à classificação errônea do diabetes, como sendo tipo 1 de início tardio. Alguns pacientes com diabetes tipo 2 podem exibir tanto insulinopenia quanto hiperinsulinemia (em relação aos controles de peso normal) em diferentes períodos durante um único dia. Alguns, especialmente indivíduos obesos com tolerância à glicose moderada, podem ter hiperinsulinemia ao longo de 24 horas totais. Outros pacientes, geralmente aqueles que são menos obesos, se assemelham a pacientes com diabetes melito tipo 1 de início tardio e têm deficiência absoluta de insulina. Felizmente, a distinção acertada entre diabetes melito tipo 2 com deficiência de insulina e diabetes melito tipo 1 raramente tem implicações significantes para o acompanhamento clínico dos pacientes individualmente.

Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam mais frequentemente hiperinsulinemia durante o jejum, combinada com reserva de célula β diminuída, em relação a indivíduos saudáveis. O curso de tempo na secreção de insulina no diabetes tipo 2 é anormal: os sujeitos geralmente exibem deficiência relativa à insulina durante a fase inicial da secreção de insulina, após uma carga de glicose oral ou refeição, e na resposta insulínica de primeira fase a uma carga intravenosa de glicose. Esta perda inicial da resposta insulínica à glicose é paralela aos defeitos na pulsatilidade da secreção de insulina.

Assumindo que a eliminação de insulina seja normal nos pacientes com diabetes tipo 2 (hiperglicêmicos), a hiperinsulinemia implica hipersecreção de insulina imunorreativa em comparação a sujeitos saudáveis (normoglicêmicos). Entretanto, a secreção de insulina pelas células β é dependente da concentração de glicose presente no sangue, bem como de outros fatores. Assim, o nível de insulinemia somente pode ser considerado um reflexo da função da célula β se for considerada em relação à concentração de glicose no sangue. A necessidade hiperglicêmica das ilhotas pode compensar ou até supercompensar a disfunção da célula β , produzindo concentrações de insulina próximas às normais ou até mesmo maiores que as normais. Na década de 1990, ficou claro que os radioimunoensaios convencionais falharam em distinguir insulina madura da pró-insulina intacta e clivada. Uma vez que as moléculas precursoras têm menos atividade biológica que a insulina madura, os radioimunoensaios convencionais, provavelmente, superestimaram o grau de insulinemia normalmente encontrada no diabetes tipo 2. Entretanto, mesmo ensaios modernos mais específicos confirmam ao menos algum grau de hiperinsulinemia em pacientes tipo 2 obesos, com graus moderados de hiperglicemia.

Com o passar do tempo, mesmo os pacientes que eram hiperinsulinêmicos no diagnóstico se tornaram relativamente deficientes à insulina. Este grupo de pacientes, junto com aqueles que são deficientes de insulina já no diagnóstico, geralmente precisam de insulina exógena como tratamento para manter a glicemia nos níveis próximos dos normais. Eles podem então ser nomeados “tratados com insulina” ou “requerentes de insulina”, mas deve-se reconhecer que estes pacientes formam um grupo heterogêneo, muito diferentes em caráter do tipo 1, pacientes *insulinodependentes*.

Amilina. A amilina (também conhecida como polipeptídeo amiloide das ilhotas pancreáticas, IAPP) é um peptídeo de 39 aminoácidos secretado junto com a insulina pelas células β em todos os sujeitos com secreção de insulina intacta, mas não naqueles com diabetes tipo 1. A estrutura de aminoácidos tem alguma homologia com o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. As concentrações plasmáticas de amilina são muito baixas (menores de 10^{-10} M) tanto em sujeitos diabéticos como não diabéticos. Não está estabelecido um papel fisiológico para o peptídeo na circulação sistêmica, mas tem-se sugerido que a amilina pode ter um papel fisiológico na regulação da secreção de insulina dentro das ilhotas pancreáticas ou algum efeito sobre o metabolismo ósseo. Papéis patofisiológicos possíveis da amilina incluem a indução de resistência à insulina no músculo esquelético, mas isto somente ocorre em concentrações farmacológicas. As fibrilas de amilina (com características amiloide típicas, estrutura secundária de proteína e insolubilidade) são depositadas nas células das ilhotas em condições de secreção excessiva de insulina (como no insulinoma), e em situações em que a secreção de insulina pode ter inicialmente aumentado, mas subsequentemente diminuiu (como na velhice e diabetes tipo 2). O possível papel da amilina no dano das ilhotas, no diabetes tipo 2, está sob intensa investigação.

Resistência à insulina no diabetes melito tipo 2. Em 1970, Berson e Yalow definiram resistência à insulina como “um estado em que são necessárias quantidades de insulina maiores que as normais para desencadear uma resposta quantitativamente normal [à glicose]”. O conceito de resistência à insulina havia sido sugerido nos anos de 1930, quando Himsworth notou que a mesma quantidade de insulina exógena injetada em diferentes sujeitos diabéticos tinha diferentes efeitos anti-hiperglicêmicos. Aqueles com respostas anti-hiperglicêmicas menores foram classificados como insensíveis à insulina (ou resistentes à insulina). Quando ensaios iniciais mostraram que muitos pacientes com diabetes tipo 2 tinham alta concentração de insulina circulante, detectada por radioimunoensaio, o conceito de resistência à insulina foi reforçado. Estes pacientes eram hiperglicêmicos e então, por definição, relativamente deficientes de insulina, ainda que eles também parecessem ter mais insulina imunorreativa que outras pessoas, acreditava-se que sua demanda por insulina verdadeira era ainda maior. A hiperinsulinemia com normo- ou hiperglicemia é geralmente utilizada para indicar resistência à insulina, uma vez que a hiperinsulinemia produz hipoglicemia em sujeitos com sensibilidade normal à insulina. Os pacientes tipo 2 que aparentemente precisavam de quantidades maiores que as normais de insulina estavam no mesmo grupo que Himsworth descobriu ser resistente à insulina.

Como a insulina tem diversas ações, a resistência pode-se apresentar de diversas formas. Aparentemente, alguns sujeitos apresentam resistência a seus efeitos hepáticos ao passo que outros apresentam resistência a seus efeitos no músculo esquelético (a ativação da glicogênio sintase do músculo pela insulina é geralmente defeituosa), e alguns apresentam resistência aos efeitos liporregulatórios, sendo o grau de resistência diferente para diferentes ações da insulina. Não há consenso sobre os mecanismos celulares da resistência à insulina na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2, apesar de vários terem sido sugeridos (Fig. 15.2). Alguns pesquisadores destacam a competição entre lipídeos e glicose como combustíveis metabólicos (a hipótese do ciclo glicose-ácido graxo (ciclo de Randle): pode-se demonstrar experimentalmente

que altas concentrações circulantes de combustíveis alternativos como triglicerídeos, ácidos graxos não esterificados (AGNEs), lactato e corpos cetônicos competem com a glicose pela captação e, assim, em sua presença, a eliminação de glicose é reduzida. Outros sugerem que a resistência à insulina é uma consequência da “saciedade celular”, observada sempre que os sensores intracelulares, como a uridina difosfato (UDP)-glucosamina, detectam excesso de fornecimento de energia, e outros pesquisadores sugeriram anormalidades celulares específicas, tais como número reduzido de receptores de insulina, função reduzida do receptor, disfunção dos sistemas de segundos mensageiros e antagonistas intracelulares dos efeitos da insulina.

Alterações da disponibilidade de glicose não mediada pela insulina no diabetes melito tipo 2. Como discutido anteriormente, a maior parte da eliminação de glicose do plasma ocorre independentemente de insulina. Este processo, amplamente via GLUT1, encontra-se defeituoso no diabetes tipo 2 e contribui para a hiperglicemia, apesar de o mecanismo ser incerto. Mudanças no fluxo sanguíneo nos tecidos, no diabetes, particularmente no músculo esquelético, pode também reduzir a eliminação de glicose do plasma.

Associações ao diabetes melito tipo 2

Síndrome metabólica e obesidade. O diabetes tipo 2 geralmente ocorre em pacientes com síndrome de alterações morfológicas e metabólicas associadas a condições que têm sido chamadas de síndrome metabólica (também conhecida como “síndrome de Reaven”, “síndrome X” ou a “síndrome da hiperinsulinemia”). As características incluem resistência à insulina, dislipidemia, obesidade (particularmente obesidade abdominal) e hipertensão, entre outros. Infelizmente, existem múltiplas definições destas síndromes (p. ex. fatores diferentes, combinações diferentes de fatores e diferentes pontos de corte para sua definição) e o consenso não foi alcançado. Entretanto, todas estas síndromes refletem a cossegregação de fatores em pacientes com diabetes melito tipo 2 e aqueles com graus menores de intolerância à glicose, bem como em indivíduos com tolerância normal à glicose. Indivíduos com síndrome metabólica, com ou sem diabetes, têm predisposição aumentada a aterosclerose, e sujeitos com intolerância à glicose (diabetes melito tipo 2 ou TGD) têm maior predisposição para aterosclerose mediada por estes fatores de risco associados. No entanto, a identificação da síndrome metabólica em si não tem implicações únicas para o manejo clínico: este deve dar enfoque ao gerenciamento da obesidade (e, portanto, da resistência à insulina) e dos fatores de risco cardiovasculares e individuais. Alguns pesquisadores, especificamente, excluem sujeitos obesos desta síndrome, mas existem muitas características em comum entre sujeitos magros com a síndrome metabólica e aqueles que estão obesos.

A história natural do diabetes tipo 2 geralmente envolve uma evolução de tolerância normal à glicose a prejuízo da tolerância à glicose (é comum estar acompanhada por outras características de síndromes de resistência à insulina) até o início do diabetes em si, seguida por uma falência contínua das células beta, resultando na necessidade de insulina exógena (Fig. 15.5). A obesidade, baixos níveis de atividade física ou outros fatores hereditários podem acelerar esta evolução.

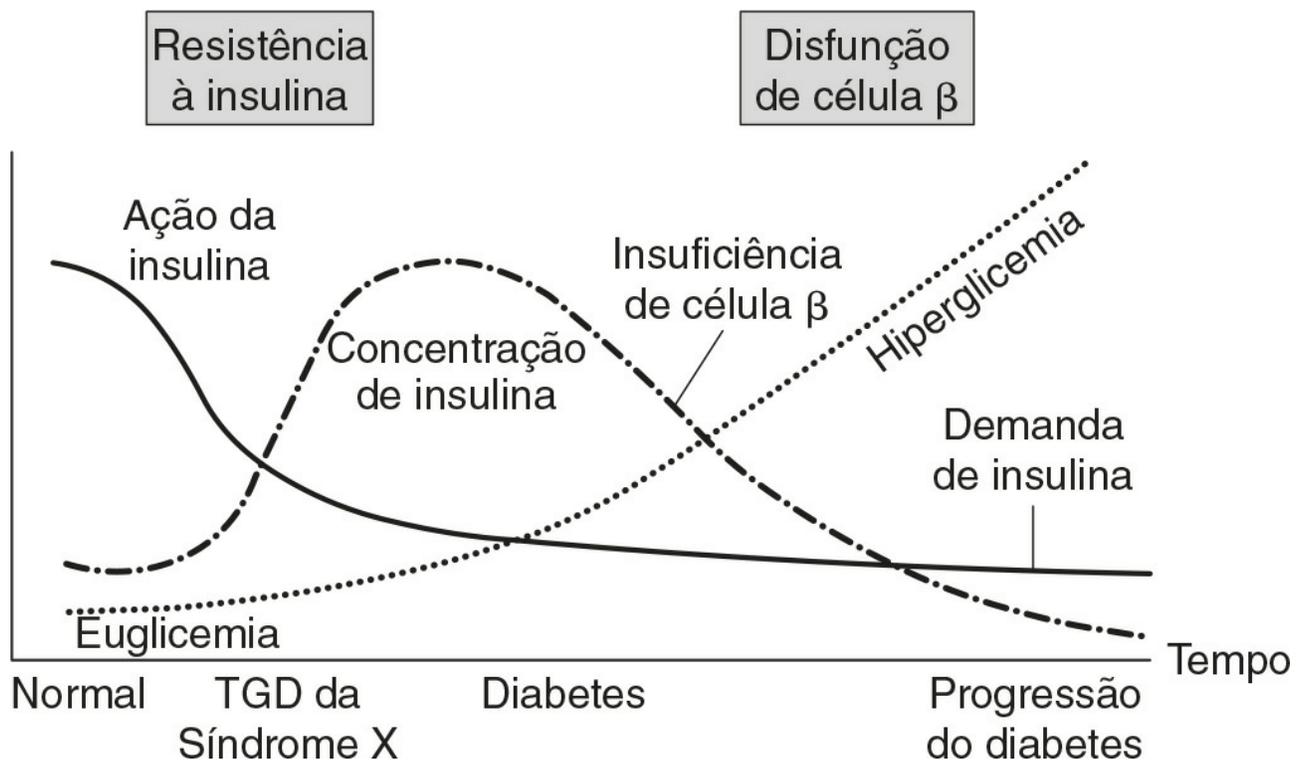


FIGURA 15.5 ■ A história natural do diabetes tipo 2. (De DeFronzo *et al.* Diabetes Care 1992; 15:318, com permissão).

As associações morfológicas do diabetes melito tipo 2 incluem baixa estatura (em torno de 1 a 4 cm comparados com sujeito não diabéticos), com obesidade do tipo androide (também conhecida como “maçã”, obesidade no tronco, central ou visceral) marcada por uma alta razão cintura:quadril, baixa densidade capilar no músculo esquelético e altas razões de fibras de contração muscular lenta: rápida. A resistência à insulina é uma característica proeminente da obesidade, especialmente no tipo androide, mesmo na ausência de diabetes, e a obesidade identifica, de maneira poderosa dentro de uma população, indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes tipo 2. A hiperinsulinemia compensatória é marcada na obesidade e contribui para a dislipidemia associada e, provavelmente, para a hipertensão.

Hipertensão. A forte associação entre diabetes e hipertensão tem sido reconhecida há tempos. A prevalência de hipertensão em pacientes obesos com diabetes tipo 2 aproxima-se de 50% em algumas séries. O estado físico típico de pacientes com diabetes tipo 2 está associado à hipertensão, mesmo em sujeitos não diabéticos. Apesar de pacientes diabéticos serem suscetíveis ao desenvolvimento das mesmas formas secundárias de hipertensão que a população não diabética (e a estenose da artéria renal é mais comum no diabetes), a maior parte dos pacientes hipertensivos diabéticos têm baixa hipertensão por renina, que é diferente de em pacientes não diabéticos com hipertensão essencial.

Em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 e hipertensão e caracteristicamente tem retenção de sódio e natriurese prejudicada: o sódio corporal trocável está aumentado em média 10%. Esta anormalidade é observada até mesmo antes do desenvolvimento de quaisquer complicações clínicas detectáveis do diabetes. Possíveis mecanismos de retenção de sódio incluem hiperatividade de transportadores tubulares de sódio induzida por hiperinsulinemia, filtração glomerular de glicose aumentada, levando a aumento do cotransporte tubular proximal de sódio-glicose, extravasamento extravascular de fluido com sódio e, em estágios avançados, prejuízo renal. A atividade da renina plasmática e as concentrações de angiotensina 2, aldosterona e catecolaminas são geralmente normais em pacientes tipo 1 e tipo 2 bem controlados glicemicamente. Por outro lado, as concentrações plasmáticas de peptídeo natriurético estão geralmente aumentadas e uma exagerada reatividade vascular a noradrenalina (norepinefrina) angiotensina 2 é comum, mesmo em diabetes tipo 1 e tipo 2 sem complicações.

No diabetes tipo 1, a hipertensão é fortemente ligada ao desenvolvimento da nefropatia diabética. Embora seja incerta a distinção entre causa inicial e efeito, torna-se um círculo vicioso. Parece haver efeitos familiares, com os parentes não diabéticos de pacientes diabéticos hipertensivos nefropáticos apresentando defeitos na função de transporte iônico (Na^+/Li^+ contratransporte nos eritrócitos e antiporte de Na^+ / H^+ nos leucócitos) e um aumento da tendência a desenvolver hipertensão essencial.

Dados do UKPDS confirmam a impressão clínica de que a hipertensão no diabetes tipo 2 é geralmente refratária ao tratamento. Normalmente, uma combinação de três agentes anti-hipertensivos era necessária para manter um bom controle da pressão arterial. Além disto, o mesmo estudo mostrou que mesmo uma redução modesta na pressão arterial reduziu a incidência de nefropatia e morte. A relação entre pressão arterial e desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética foi particularmente marcante.

Dislipidemia. O diabetes é fortemente associado a alterações do metabolismo de lipídeos. Diversos mecanismos são postulados para estas associações. A obesidade e a distribuição de gordura corporal, comuns no diabetes tipo 2, estão ligadas à dislipidemia em sujeitos não diabéticos. A glicação não enzimática de apolipoproteínas prejudica a eliminação de lipoproteínas. A insulina é o principal regulador antilipolítico por meio de sua inibição da lipase sensível a hormônio. Esta enzima decompõe o triglicerídeo do tecido adiposo e, conseqüentemente, mobiliza estoques de gordura para subsequente utilização. Como resultado de sua regulação pela insulina, a lipase sensível a hormônio é mais ativa no estado de jejum e menos ativa no estado alimentado. No diabetes, a inibição mediada por insulina é atenuada ou perdida, assim, a decomposição dos estoques de gordura permanece mesmo que o alimento esteja disponível. A liberação descontrolada de ácidos graxos livres é seguida por sua captação pelo fígado de maneira dependente de concentração.

Os ácidos graxos livres são metabolizados por β -oxidação, mas uma vez que sua concentração exceda a capacidade para oxidação, estes serão reesterificados com glicerol para formar triacilglicerol (triglicéride), que leva a um aumento da taxa de síntese (e, portanto, a liberação) de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), ricas em triglicérides. A eliminação periférica de VLDL-triglicéride pode ser prejudicada porque a insulina é necessária para sintetizar e secretar a lipoproteína lipase, a principal enzima responsável por eliminar o VLDL-triglicéride.

O diabetes melito tipo 2 está associado a baixas concentrações plasmáticas de lipoproteínas de alta densidade (HDL), as quais, por agirem como antioxidante, podem limitar a peroxidação lipídica, que é um dos fatores responsáveis pela formação de ateroma. Isto pode contribuir para risco cardiovascular elevado no diabetes, mas altas concentrações de VLDL-colesterol e triglicérides também podem contribuir. A concentração total de colesterol no plasma é geralmente normal no diabetes tipo 2, mas as razões HDL:LDL e HDL:colesterol total são geralmente baixas. A composição do VLDL varia, de maneira que nele pode conter mais triglicérides e ésteres de colesterol em relação ao conteúdo de apoproteína. A distribuição de tamanho do LDL muda em direção a partículas menores e mais densas. Estas alterações são particularmente aterogênicas e dão subsídio à

necessidade de considerar o perfil lipídico total em vez da quantidade total ou de LDL-colesterol na dislipidemia do diabetes tipo 2. O controle glicêmico melhora apenas em parte estas alterações lipídicas.

No diabetes tipo 1, o controle glicêmico pobre é tipicamente associado a altas concentrações plasmáticas de VLDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides, e às vezes com baixas concentrações de HDL-colesterol. A concentração de triglicérides diminui em resposta ao aumento do controle glicêmico e as alterações de VLDL e LDL também melhoram, em geral. Em contraste aos pacientes com diabetes tipo 2, aqueles com diabetes tipo 1 bem controlada geralmente atingem concentrações lipídicas plasmáticas similares às aquelas observadas em grupos não diabéticos; as concentrações de HDL podem até ser elevadas.

Lipotoxicidade e glicotoxicidade

Lipotoxicidade. Embora o tecido adiposo possua diversas funções importantes conhecidas, relacionadas, por exemplo, a isolamento térmico, imunidade, fertilidade e proteção de tecidos como a órbita do olho, sua principal função é o armazenamento de energia na forma de triglicérides no estado pós-prandial e a subsequente liberação de lipídeos na forma de AGNE no período de jejum. As consequências do acúmulo de lipídeos em tecidos magros, como observado em roedores sem gordura e humanos com lipodistrofia generalizada, incluem esteatose hepática, cardiomiopatia induzida por lipídeos, resistência à insulina e diabetes melito tipo 2. Este processo é nomeado lipotoxicidade (lipoapoptose, em que ocorre a morte programada da célula) e é reversível em roedores sem gordura pelo transplante de pequenas quantidades de tecido adiposo normal, mas não pelo transplante de tecido adiposo obtido de camundongos *ob/ob*, que não possuem a habilidade de secretar leptina. Em humanos com lipodistrofia generalizada, o tratamento de longo prazo com leptina melhora drasticamente a resistência à insulina, a hiperlipidemia e a esteatose hepática.

Os ácidos graxos não esterificados podem induzir a resistência à insulina no músculo por meio de, no mínimo, três mecanismos possíveis: via ciclo da glicose-ácido graxo, em que o aumento de citrato intracelular derivado de gordura leva ao desvio da glicose do ciclo do ácido tricarbóxico; via efeito de intermediários como diacilglicerol, que aumenta a atividade da proteína quinase C, portanto, fosforilando e inativando o receptor de insulina e o substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1); e por meio da ativação da via do fator de transcrição NFκB, que possui possíveis efeitos vasculares que podem contribuir para o aumento do dano vascular observado que precede a hiperglicemia. No fígado, os AGNEs inibem a supressão de glicogenólise pela insulina. Outros mecanismos incluem a modulação de adipocinas, tais como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), o qual pode promover a resistência à insulina, e a adiponectina, que a diminui. A questão que se levanta é por que tantos indivíduos com obesidade e concentrações plasmáticas elevadas de AGNEs não desenvolvem diabetes. Uma explicação para isto pode estar no fato de que os AGNEs são potentes estimuladores da secreção de insulina em indivíduos saudáveis, efeito que poderia atenuar a tendência dos AGNEs de induzir resistência à insulina. Contudo, tanto em pacientes com diabetes tipo 2 como em seus parentes de primeiro grau normoglicêmicos, os AGNEs não induzem aumento compensatório suficiente na secreção de insulina que supere a resistência à insulina induzida. Assim, os AGNEs podem ser capazes de causar diabetes naqueles com predisposição genética para disfunção da célula β , mas não naqueles com reserva normal de células β . Ativadores do PPAR γ (p. 322) podem aliviar diversas dessas alterações induzidas por AGNEs ao reduzir suas concentrações plasmáticas, aumentando adiponectina e redistribuindo a gordura dos depósitos viscerais para os subcutâneos, reduzindo, assim, os efeitos diretos no fígado e em outros lugares. A lipotoxicidade também pode contribuir para a disfunção da célula β - o acúmulo de gotículas de lipídeos foi observado nas ilhotas em modelos roedores de obesidade e diabetes, e isso pode interferir na secreção de insulina e promover uma resposta inflamatória, levando à destruição das células β .

Glicotoxicidade. Há tempos se sabe que a elevação aguda da concentração de glicose plasmática a níveis muito altos é capaz de induzir um estado de resistência à insulina caracterizado pelo prejuízo da secreção de insulina em resposta à glicose. A elevação da glicemia a níveis acima dos fisiológicos, quando transiente e na presença de massa normal de células β , potencializa a secreção de insulina em humanos e animais, mas a reduz em outras condições. No mesmo sentido, o rigoroso controle metabólico é capaz de induzir melhoras tanto na secreção de insulina quanto em sua sensibilidade, mas não recupera a normalidade. É provável que múltiplos mecanismos contribuam para este efeito, inclusive mudanças no K_m dos sistemas de detecção de glicose, tais como glicoquinase/hexoquinase, o que pode resultar em alteração da curva dose-resposta das células das ilhotas a concentrações de glicose no sangue, mudança das taxas de pró-insulina a secreção de insulina e alteração na atividade funcional dos canais de potássio sensíveis a sulfonilureia, que estão presentes na membrana. É provável que o período de “lua de mel”, geralmente observado no início do diabetes tipo 1, seja, ao menos em parte, atribuível à redução da glicotoxicidade.

Estudos sobre prevenção do diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 pode ser evitado, ou ao menos ter seu início atrasado, pela modesta perda de peso. Em quatro estudos de intervenção, conduzidos nos EUA, Finlândia, China e Índia, em pacientes com prejuízo de tolerância à glicose, intervenções no estilo de vida que resultaram em perda de peso média inferior a 7kg durante 6 meses, com algum ganho mais tarde, resultaram em redução de até 58% na incidência cumulativa de diabetes nos grupos de intervenção por períodos de até quatro anos. Outros estudos mostraram que adotar um estilo de vida fisicamente mais ativo parece conferir uma proteção útil, independentemente do peso corporal. Para pacientes que não conseguem perder peso após as intervenções apropriadas no estilo de vida, o tratamento com metformina pode trazer uma modesta redução na incidência de diabetes tipo 2. Outros tratamentos para diabetes, inclusive acarbose, tiazolidinedionas e o fármaco para perda de peso orlistat também reduzem a progressão para diabetes naqueles que estão em alto risco.

O papel da cirurgia bariátrica no manejo do diabetes tipo 2

A perda de peso é o principal obstáculo no manejo de pacientes com sobrepeso e sujeitos obesos com diabetes tipo 2. A cirurgia bariátrica tem sido considerada uma opção para pacientes que não tenham se beneficiado de outros métodos de perda de peso. Enquanto o curso de tempo e o grau de melhora no diabetes estão mais ou menos alinhados com as predições baseadas no grau de perda de peso resultante de operações que limitam fisicamente o consumo de alimentos, como a bandagem gástrica laparoscópica, os efeitos dos procedimentos de passagem intestinal e gástrica parecem ser um pouco diferentes. As melhoras na glicemia não só se tornam aparentes antes da perda de peso, como também parecem exceder aquelas esperadas com base na quantidade da perda de peso. Tem-se proposto que a secreção aumentada de diversos peptídeos intestinais com ações insulínótropas, como o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídeo insulínótropo dependente de glicose (GIP), e a secreção diminuída de peptídeos orexígenos, como a grelina, podem ser responsáveis pelo sucesso das técnicas de passagem, aumentando a intrigante possibilidade de as operações deste tipo terem, em parte, um mecanismo de ação endócrino. Muitos estudos pretendiam mostrar a "cura" do diabetes, geralmente associada à restauração da resposta insulínica de primeira fase, em até 80% dos sujeitos ao longo de 16 anos de seguimento. Entretanto, estudos prospectivos mais recentes sugerem que a verdadeira taxa de remissão do diabetes tipo 2 após cirurgia bariátrica é próxima de 40%, sendo os pacientes com menor duração de diabetes e menores demandas por medicamentos redutores de glicose mais propensos a permanecerem livres da necessidade de tratamento por muitos anos. Estudos de longo prazo que comparem cirurgia e tratamento médico ótimo são realmente necessários para resolver a dúvida se a cirurgia é o melhor tratamento.

Diabetes melito gestacional

O estudo do diabetes que ocorre em associação à gravidez tem sido caracterizado (e impedido) pela adoção local de diferentes critérios para o diagnóstico do diabetes gestacional, juntamente com as diferentes recomendações para rastreamento. Tal diversidade local é, provavelmente, uma consequência dos diferentes níveis de provisão de cuidado para pacientes grávidas, e o equilíbrio entre considerar desnecessariamente uma gravidez como "anormal" ou "alto risco" e evitar os riscos preveníveis para a mãe e para o feto.

O diabetes melito gestacional (DMG) foi definido por Lowy como intolerância à glicose que se apresenta na gravidez. Entretanto, deve-se notar que isto agrupa diversas condições que estão associadas a uma variedade de ameaças qualitativas e quantitativas à gravidez. Os filhos das mulheres que não eram diagnosticadas com diabetes tipo 2 preexistente, e esta condição foi descoberta durante a gravidez, terão sido, por exemplo, expostos à hiperglicemia e outras disfunções metabólicas no primeiro trimestre da gravidez, durante o qual ocorre a organogênese. Eles estarão sujeitos, portanto, a um risco aumentado de malformação fetal observada no diabetes preexistente, apesar de este ser considerado "gestacional". Quando a intolerância à glicose é induzida pela própria gravidez, seu início é normalmente no final do segundo e começo do terceiro trimestre, e os riscos de malformação fetais maiores são, assim, semelhantes aos da população não diabética.

A incidência de DMG reportada varia enormemente entre as populações, não menos por causa de diferenças locais nos procedimentos de rastreamento e definição. As recomendações do *UK National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para rastreamento e diagnóstico do diabetes durante a gravidez são mostradas no [Quadro 15.5](#).

QUADRO 15.5

Recomendações para rastreamento e diagnóstico de diabetes melito gestacional de acordo com o consenso de UK NICE

- Deve-se sugerir o exame para diabetes melito gestacional para mulheres com um ou mais dos seguintes fatores de risco para diabetes gestacional
 - Índice de massa corporal acima de 30 kg/m²
 - Bebê anterior macrossômico, com peso maior que 4,5 kg
 - Diabetes gestacional prévia
 - História familiar de diabetes (parentes de primeiro grau diabéticos)

- Origem familiar com alta prevalência de diabetes:
 - Sul-asiáticos (Índia, Paquistão ou Bangladesh)
 - Afro-caribenhos
 - Oriundos do Oriente Médio
- Rastreamento para diabetes gestacional usando glicemia de jejum, glicemia aleatória, teste de desafio de glicose e análise de urina para glicose não deve ser aceito
- O Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) com 75g, 2h, deve ser usado para o exame de diabetes gestacional e o diagnóstico deve ser feito com base nos critérios definidos pela OMS
 - Concentração plasmática de glicose venosa em jejum, maior que 126 mg/dL

Ou

- Concentração plasmática de glicose venosa, 2h, maior que 140 mg/dL
- Mulheres que tiveram diabetes gestacional em gravidez anterior devem monitorar precocemente sua glicemia ou fazer um TOTG com 16 a 18 semanas, e repetir este exame às 28 semanas, se os resultados forem normais
- Mulheres com quaisquer outros fatores de risco para diabetes gestacional devem realizar um TOTG às 24 a 28 semanas

O controle glicêmico durante a gravidez deveria ser estritamente otimizado a fim de minimizar a mortalidade e morbidade fetal. Acredita-se que tentar conceber o controle glicêmico rigoroso (juntamente com suplementos de ácido fólico), em pacientes com diabetes tipo 1, reduza a incidência de malformações congênitas. Um grande estudo do UK, em uma população não selecionada, mostrou que as crianças de mães com diabetes tipo 1 têm risco 10 vezes maior de malformação congênita e 5 vezes maior de nascerem mortas, quando comparadas com aquelas de uma população geral representativa. Estes efeitos são reduzidos, mas não abolidos, pelo acompanhamento pré-gravidez, pelo uso de ácido fólico e forte controle glicêmico antes da concepção e ao longo da gravidez. Alvos locais para o controle glicêmico variam, há consenso de que, ao menos, as concentrações sanguíneas de glicose durante uma noite de jejum e o período pré-prandial devem ser inferiores a 126 mg/dL durante a gravidez. Na prática, muitos adotam metas para concentrações de glicose inferior a 108 mg/dL para uma noite de jejum e de menor que 140,4 mg/dL para o período de 1h pós-prandial, tanto no diabetes preexistente quanto no gestacional. Apesar de o uso de agentes antiglicêmicos parecerem seguros, eles não são permitidos para uso na gravidez, mesmo sendo recomendados por muitos guias (incluindo o NICE em UK), com base em evidências publicadas que dão suporte ao uso de metformina e glibenclamida na gravidez. A glibenclamida parece não cruzar a barreira placentária e, portanto, não causa hipoglicemia neonatal, mas pode causar hipoglicemia materna, então, deve ser usada com cuidado.

Apesar destas condições, o tratamento com insulina ainda é o padrão-ouro em todos os tipos de diabetes gestacional, embora nenhum tipo de insulina esteja licenciado para tal uso até a redação deste livro. Assim como para o diabetes não associado à gravidez, muitas prescrições têm sido usadas com sucesso e não há prescrição única recomendada. Entretanto, as disfunções glicêmicas na DMG, de natureza predominantemente pós-prandial, adaptam-se ao tratamento com insulinas de ação curta na hora das refeições, suplementado se necessário com insulina de ação longa, e tais prescrições são, geralmente, satisfatórias.

Em pacientes com diabetes preexistente, particularmente quando há complicações por doenças microvasculares, a retinopatia e neuropatia podem avançar rapidamente durante a gravidez, e o rastreio por fundoscopia e para microalbuminúria em cada trimestre deve ser garantido. Inibidores da enzima conversora de angiotensina são teratogênicos e devem ser descontinuados durante a gravidez.

O tempo e o modo do parto obstétrico merece considerações quando há diabetes na gravidez. Novamente, faltam evidências claras, mas muitos defendem a intervenção quando a gravidez chega a 38 semanas em casos em que o diabetes estava presente anteriormente à gravidez, a fim de reduzir o risco de falência placentária tardia; isto ocorre em, aproximadamente, 1 a 2% das gravidezes, e apresentando-se, de forma repentina e inesperada, como morte fetal intrauterina tardia (às vezes manifestada por uma melhora repentina no controle glicêmico).

O diabetes gestacional ou o parto de bebês macrossômicos ou grandes demais para a idade gestacional são fortemente preditivos de diabetes tipo 2 subsequente, e muitos recomendam acompanhamento seis semanas após o parto e periodicamente a cada 1 ou 2 anos, para mulheres com diabetes melito tipo 2.

Diabetes do jovem com início na maturidade (MODY)

Esta síndrome é uma forma rara (inferior a 5% de diabetes na infância e menos de 1% de todos os tipos de diabetes) de diabetes tipo 2, herdada de maneira autossômica dominante e que se apresenta na idade jovem. É conhecida, ainda, como diabetes “tipo Mason” após o índice familiar. Os rigorosos critérios diagnósticos para a doença incluem um diagnóstico de diabetes tipo 2 (com resposta do peptídeo C preservada) com início antes dos 25 anos em pelo menos dois membros da família, com evidência de transmissão vertical ao longo de pelo menos três gerações. Na prática clínica, nem sempre é possível garantir que todos estes critérios sejam preenchidos. Assim, muitos pacientes com diagnóstico provável para MODY

não preenchem os critérios em virtude do início tardio da doença (pelo menos 25% apresentam a doença após os 25 anos de idade), da ocorrência de novas mutações e de histórias familiares incompletas.

Os seis subtipos de MODY conhecidos são caracterizados por defeitos na secreção de insulina e não em sua ação, apesar de o grau de resistência à insulina se sobressair em alguns, provavelmente como resultado da glicotoxicidade. Eles foram caracterizados como sendo devidos a mutações em genes que codificam a glicoquinase (MODY 2) ou em uma variedade de fatores de transcrição que resultam em defeitos na secreção de insulina. Em pacientes com MODY 1, anormalidades no fator nuclear 4a do hepatócito (HNF-4A) resultam em secreção de insulina de primeira fase prejudicada ou ausente, hiperglicemia, algum grau de resistência à insulina reversível com um bom controle metabólico e completa suscetibilidade às complicações do diabetes esperadas para o grau de exposição a hiperglicemia. Em contrapartida, pacientes com MODY 2 apresentam hiperglicemia de jejum moderada, como resultado do defeito na detecção de glicose, que se correlaciona com o grau de inativação funcional da enzima. A MODY 2 está associada a baixo risco de complicações microvasculares do diabetes e, assim, geralmente não demanda tratamento. A doença, muitas vezes, só é descoberta como resultado ocasional. Estes pacientes são, caracteristicamente, altamente sensíveis ao tratamento com sulfonilureias, se usado. Como previsto pelas ações da glicoquinase no fígado, a produção hepática de glicogênio está reduzida e a gliconeogênese, aumentada no estado pós-absortivo nesta doença.

Mutações no gene *HNF-1A*, que codifica o fator nuclear 1A do hepatócito (HNF-1A) (MODY3) contribuem para até dois terços de todos os diagnósticos para MODY. Esta doença tem idade de início variada e disfunção progressiva das células β , o que leva à hiperglicemia potencialmente severa e complicações microvasculares similares àquelas encontradas no diabetes tipo 2. Função anormal de HNF-1A nos túbulos renais proximais pode levar a reabsorção incompleta de glicose, fosfato e aminoácidos, mas a nefropatia parece não ser tão comum quanto o esperado para o grau de duração da hiperglicemia. Estes pacientes são altamente sensíveis ao tratamento com sulfonilureias e há diversos casos reportados de pacientes que foram diagnosticados erroneamente com diabetes tipo 1, tratados com insulina (algumas vezes por muitos anos), mas depois transferidos, de maneira segura, para o tratamento com sulfonilureia. A MODY 4 resulta de alterações em IPF-1, que tem papel no desenvolvimento pancreático: os pacientes podem apresentar vários graus de hiperglicemia e idade de início variada. A MODY 5 é causada por defeitos na HNF-1B, que exerce papel no desenvolvimento renal e na função das células β . É caracterizada por formação de cisto renal (que pode levar a doença renal crônica) e graus variáveis de hiperglicemia. A MODY 6 é associada a alterações de NeuroD1, o que tem papel no desenvolvimento pancreático.

Os clínicos devem estar conscientes da possibilidade de MODY em pacientes com forte história familiar de diabetes de tipo 2 de início precoce, e considerar o teste genético. Outros testes estão em desenvolvimento, por exemplo, baixas concentrações plasmáticas de proteína C reativa (avaliada com um ensaio altamente sensível) podem ser altamente preditivas para MODY 3 e, eventualmente, serem incorporadas aos algoritmos de diagnóstico.

Diabetes secundário

Diversas doenças podem causar diabetes ou intolerância à glicose. A maioria destas é prontamente diagnosticada, talvez com a hemocromatose e a pancreatite crônica sendo menos aparentes. Uma preocupação clínica frequente é com relação à síndrome de Cushing, quando um indivíduo obeso apresenta intolerância à glicose, e diversos estudos sugerem que até 4% dos pacientes com diabetes tipo 2 sofrem, de fato, de síndrome de Cushing. A pseudossíndrome de Cushing, tanto idiopática quanto a relacionada a excesso de álcool, é uma associação mais comum.

Diabetes tropical. O diabetes pancreático fibrocalculoso é uma forma secundária de diabetes que ocorre nos países tropicais em desenvolvimento. A doença tem características clínicas típicas, sendo uma delas a calcificação pancreática, mas sua etiologia ainda não foi estabelecida. Havia sido considerada, previamente, a existência de uma outra forma de diabetes tropical nomeada diabetes pancreático deficiente de proteína ou tipo-J, mas esta não está inclusa nas classificações atuais.

Causas pancreáticas e relacionadas ao álcool do diabetes. A pancreatite crônica é responsável por menos de 1% de diabetes total nos países desenvolvidos, e o álcool é a causa comum. A maioria dos pacientes possui uma longa história (acima de 5 anos) de consumo excessivo de álcool com episódios de dor abdominal moderada. A hospitalização durante estes episódios de pancreatite não é comum. Pode ou não haver calcificação pancreática, mas ocorre esclerose das ilhotas. A secreção de insulina é reduzida, causando diabetes, mas os pacientes são altamente sensíveis a terapia de insulina exógena (talvez porque a secreção de glucagon também esteja reduzida). O forte consumo crônico de álcool pode, ainda, induzir severa falência pancreática exócrina e, conseqüentemente, esteatorreia. A retirada do pâncreas, por exemplo, por causa de câncer, é uma causa rara de diabetes.

A pancreatite aguda é associada à intolerância à glicose transiente, resultando da diminuição da secreção de insulina e resistência à insulina de doença sistêmica. A pancreatite hemorrágica aguda ocasionalmente produz tanto dano ao pâncreas que

resulta em diabetes melito permanente.

Alterações moderadas (subclínicas) da função pancreática exócrina e reduções da lipase pancreática e tripsina imunorreativa são observadas em 20 a 70% dos pacientes diabéticos. A causa para estas anormalidades não está estabelecida, apesar de o pâncreas ser menor em pacientes com diabetes (especialmente diabetes tipo 1). Alterações na secreção de insulina e glucagon e na função neuronal autonômica também exerce efeito na disfunção pancreática exócrina.

Hemocromatose. A doença do depósito de ferro, decorrente de defeitos familiares ou infusão repetida de ferro, resulta em dano hepático que pode progredir para cirrose ([Capítulo 14](#)) e dano das células β , assim como danos a outros tecidos endócrinos e não endócrinos (p. ex. músculo cardíaco). O diabetes é um resultado comum de tais problemas. A tolerância à glicose melhora com o tratamento do excesso de ferro, mas quanto mais severos os danos, menor a probabilidade de se recuperar com o tratamento. O rastreamento de populações clínicas diabéticas tipicamente revela que 0,1 a 0,5% de diabetes melito tipo 2 está associado ao não diagnóstico da doença do depósito de ferro. Entretanto, concentrações modestamente elevadas de ferritina são mais associadas ao diabetes tipo 2, particularmente no momento do diagnóstico e não sugerem, necessariamente, o diagnóstico de hemocromatose.

Disfunções endócrinas. Em muitas das doenças mencionadas nesta seção, ocorre a resistência à insulina, mas, na maioria dos indivíduos, a reserva de células β é suficiente para produzir hiperinsulinemia compensatória, de maneira que o diabetes melito completo é incomum, apesar da intolerância à glicose moderada. O desenvolvimento não reconhecido de uma doença endócrina em um paciente sabidamente diabético pode piorar o controle glicêmico ou a cetoacidose recorrente. É mais comum a doença endócrina exacerbar ou desmascarar a intolerância à glicose preexistente do que ser a causa única do diabetes.

A síndrome do ovário policístico é uma condição comum, associada à obesidade, resistência à insulina e intolerância à glicose ou ao próprio diabetes tipo 2 (a seguir e [Cap. 22](#)).

A tireotoxicose ativa está associada à intolerância à glicose em 30 a 50% dos pacientes, mas isto raramente se estende ao diabetes. O mecanismo causador pode variar entre os pacientes. A produção hepática de glicose é geralmente aumentada; a motilidade gastrointestinal elevada pode exagerar a hiperglicemia pós-prandial; a eliminação de insulina é aumentada e a hipersensibilidade dos β -adrenoceptores pode mediar as elevadas concentrações de AGNEs encontradas no hipertireoidismo.

É bem estabelecida a incidência aumentada de intolerância à glicose prejudicada em pacientes com hipotireoidismo, embora o mecanismo seja incerto.

A hiperprolactinemia causa resistência à insulina e intolerância à glicose, que são revertidas com o tratamento da doença primária; o diabetes sintomático é raro.

A hipercortisolemia da síndrome de Cushing, independentemente da causa, resulta em gliconeogênese hepática elevada e saída hepática de glicose ao passo que o músculo esquelético se torna resistente à insulina. Os glicocorticoides aumentam a lipólise e o catabolismo de proteína, aumentando as concentrações circulantes de combustíveis alternativos e reduzindo a eliminação de glicose. A intolerância à glicose é encontrada em 80 a 90% e o diabetes, em 15 a 20% de pacientes com síndrome de Cushing. O tratamento com glicocorticoides é uma causa comum de diabetes secundário.

A síndrome de Conn foi originalmente descrita incluindo a intolerância à glicose. Entretanto, é geralmente moderada e, mesmo assim, somente uma minoria dos pacientes a apresenta. Acredita-se que a causa seja a secreção de insulina prejudicada decorrente da depleção severa de potássio.

O hormônio do crescimento é um hormônio contrarregulatório. A acromegalia frequentemente causa intolerância à glicose (observada em 60 a 70% dos casos) e até mesmo diabetes secundário (em 6 a 25%). O tratamento bem-sucedido da acromegalia geralmente melhora a tolerância à glicose. A deficiência de hormônio do crescimento, isolada, também é associada à intolerância à glicose, provavelmente como resultado da resistência à insulina que deriva, por sua vez, da diminuição da massa corporal magra, do aumento da gordura abdominal e da atenuação da resposta insulínica à glicose. A doença microvascular diabética é rara nesse grupo.

O feocromocitoma é associado a múltiplas alterações da glicorregulação, tendo a adrenalina (epinefrina) um efeito hiperglicêmico maior que a noradrenalina (noradrenalina). As catecolaminas estimulam a glicogenólise hepática e a produção hepática de glicose, e inibem a secreção de insulina via α -receptores; os efeitos dos β -receptores incluem a promoção de lipólise no tecido adiposo, aumento de glicogenólise no músculo esquelético e redução da captação de glicose pelo músculo esquelético. Tanto os receptores α quanto β aumentam a secreção de glucagon. A melhora da tolerância à glicose ocorre dentro de semanas após a ressecção cirúrgica bem-sucedida.

A hipercalcemia e hipofosfatemia, observadas no hiperparatireoidismo primário, reduzem a sensibilidade à insulina periférica, provavelmente por meio de efeitos nos sistemas de segundos mensageiros intracelulares e na captação de glicose, e estão associados à hiperinsulinemia, apesar de a tolerância à glicose raramente estar prejudicada.

Tumores endócrinos gastrintestinais de diversos tipos estão associados à intolerância à glicose, que é uma característica cardinal em pacientes com glucagonomas. A síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma); Verner-Morrison ou hipocalcemia da

diarreia aquosa, acloridria (WHDA ou VIPoma); síndrome carcinoide; síndrome da polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gamopatia monoclonal e mudanças da pele (POEMS) e somatostatina: todas possuem a intolerância à glicose como característica frequente e, às vezes, bastante evidente.

O hipoadrenalismo autoimune está associado ao diabetes tipo 1, mas não é causador: além disso, a falência adrenal é uma causa de hipoglicemia.

Diabetes iatrogênico. O tratamento com esteroides é a forma mais comum de diabetes iatrogênico. Alguns fármacos usados com frequência, incluindo tiazidas e β -bloqueadores, especialmente em associação, podem piorar a tolerância à glicose, sendo que seus efeitos são mais relevantes clinicamente em pacientes diabéticos. Outros fármacos podem causar diabetes por meio de efeitos sobre o metabolismo de lipídeos (p. ex. inibidores de proteases), ganho de peso ou via mecanismos que não são completamente entendidos (p. ex. agentes antipsicóticos atípicos).

Condições raras associadas à intolerância à glicose. Diversas doenças congênitas com graus variáveis de prejuízo da intolerância à glicose estão listadas na [Tabela 15.7](#). Na maioria delas, o diabetes não é o principal problema clínico.

TABELA 15.7 Doenças congênitas com intolerância à glicose associada

Doença	Principais características
Síndrome de Klinefelter	Esquelética, gonadal (infertilidade)
Síndrome de Turner	Esquelética, gonadal (infertilidade)
Síndrome de Down	Neurológica
Ataxia de Friedreich	Neurológica
Ataxia Telangiectasia	Neurológica
Distrofia miotônica	Neurológica
Coreia de Huntington	Neurológica
DIDMOAD	diabetes <i>insipidus</i> , diabetes melito, atrofia óptica e surdez
Doença de Refsum	Neurológica
Síndrome de Alstrom	Neurológica
Síndrome de Laurence-Biedl-Moon	Neurológica, obesidade
Síndrome de Prader-Willi	Neurológica, obesidade
Fibrose cística	Respiratória, pancreática (má absorção)
Síndrome de Werner	Atraso de crescimento, senilidade prematura
Síndrome da rubéola congênita	Neurológica, cardíaca
Lipodistrofia (várias formas)	Metabólica, renal, vascular, hepática
Doenças de depósito de glicogênio	Hepática, miopática

Resistência severa à insulina. A maioria das causas endócrinas da intolerância à glicose é o resultado da circulação e antagonistas de insulina que causam resistência insulínica. Uma variedade de outras condições médicas pode-se associar à severa resistência à insulina, apesar de raras.

A acantose nigricans é caracterizada pela presença de lesões de hiperqueratose, de cor marrom e aspecto aveludado, no pescoço, axilas e virilha. Existe uma associação bem reconhecida, apesar de relativamente rara, com malignidade. A acantose nigricans não associada à malignidade pode ser classificada em dois tipos, ambos associados à resistência à insulina e obesidade. O tipo A é uma variante da síndrome do ovário policístico em que alterações cutâneas são notáveis; características adicionais incluem o hirsutismo, ovários policísticos, virilização e aceleração precoce do crescimento. A causa da resistência à insulina neste tipo não foi, ainda, determinada. Diversos fatores podem estar envolvidos: redução na ligação da insulina, do número de receptores e da atividade do receptor quinase, e defeitos pós-receptor foram reportados em alguns pacientes. Pacientes com acantose nigricans tipo B tendem a ser mais velhos e são, geralmente, mulheres. Eles possuem marcadores de doença autoimune, inclusive hipergamaglobulinemia, proteinúria, nefrite por hipercomplemento, leucopenia, artralgia, alopecia, glândulas salivares aumentadas e anticorpos positivos antinucleares e anti-DNA. Eles possuem baixa ligação de insulina a monócitos *in vitro*, devido à presença de um autoanticorpo contra o receptor de insulina. Ataxia telangiectasia pode apresentar alguma sobreposição com as características da acantose nigricans tipo B.

O leprechaunismo é uma rara condição congênita com aspectos típicos, lipodistrofia, cliteromegalia, hirsutismo e acantose nigricans. Geralmente é fatal. Crianças afetadas são severamente resistentes à insulina exógena. Eles produzem grande quantidade de insulina normal endógena. Têm sido descritos diversos defeitos celulares que produzem o fenótipo do leprechaunismo. A maioria dos pacientes tem prejuízo da atividade de quinase do receptor de insulina, apesar de alguns mostrarem deficiência na formação do receptor de insulina e outros serem incapazes de reciclar os receptores de insulina de

volta para a membrana da célula, após a ligação da insulina. As características comuns da acantose nigricans e virilismo são, provavelmente, um efeito da estimulação dos receptores de IGF por altas concentrações de insulina.

A lipodistrofia ocorre de forma local e generalizada; é geralmente familiar. Existem diversas características associadas, mas elas podem variar entre famílias. Foram reportadas acantose nigricans, hepatoesplenomegalia, nefrite e hiperlipoproteinemia. No mesmo sentido, os defeitos celulares variam, com algumas famílias apresentando baixa ligação de insulina e outras apresentando número de receptores reduzido. A lipodistrofia é, frequentemente, observada como uma complicação do tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), particularmente com inibidores de protease. Isto pode ser severo o suficiente não somente por ser desfigurante, mas também por causar grave hiperlipidemia e diabetes melito. Existe uma espécie de paradoxo no fato de que o diabetes tipo 2 está associado ao aumento dos depósitos de gordura visceral, mas também à lipodistrofia. Isto é provavelmente explicado pelo papel do tecido adiposo no armazenamento dos ácidos graxos como triglicerídeos. Em condições em que este processo está prejudicado, concentrações circulantes de AGNES estão aumentadas e podem afetar a sensibilidade hepática à insulina, na mesma medida que o fazem quando há acúmulo de tecido adiposo na obesidade.

Anticorpos anti-insulina. Uma forma previamente comum de resistência à insulina era iatrogênica, devido à indução de anticorpos anti-insulina (também conhecidos como anticorpos de insulina) pelo uso de insulina exógena oriunda de carne de porco ou de vaca para o tratamento de diabetes. O tratamento com insulina humana *ab initio* resulta em muito poucos pacientes (ou nenhum) desenvolvendo tais anticorpos. Anticorpos anti-insulina se ligam à insulina exógena, reduzindo sua concentração plasmática e sua ação. Clinicamente, a presença significativa de anticorpos anti-insulina se manifesta tanto com uma alta demanda de insulina para o alcance do controle glicêmico quanto com uma alteração na cinética da insulina (geralmente com atraso na ação da insulina). Os anticorpos podem ser detectados por uma variedade de ensaios. O tratamento é, geralmente, com a mudança para análogos de insulina, humana ou (muito raramente) insulina sulfatada animal.

Os autoanticorpos de ligação da insulina são também observados como resultado de doença autoimune ou malignidades hematológicas e podem causar profunda resistência à insulina, apesar de raramente ocorrer cetose, uma vez que a ligação da insulina aos receptores de IGF não é afetada e parece permitir supressão suficiente da lipólise para prevenir excesso de cetogênese. Estes autoanticorpos podem ser uma indicação para terapia com esteroides, apesar de altas doses de insulina exógena poderem ser satisfatórias.

Cirrose. A intolerância à glicose ocorre na maior parte dos pacientes com cirrose e a hiperglicemia de jejum, em 30% destes, a menos que a última seja decorrente de hemocromatose idiopática, quando o diabetes é comum. Existem múltiplos defeitos glicorregulatórios na cirrose, incluindo resistência à insulina, hiperinsulinemia, eliminação prejudicada de insulina, concentrações elevadas de hormônio do crescimento e hiperglucagonemia. Entretanto, na prática clínica, a hipoglicemia resultante da diminuição do armazenamento, síntese e mobilização de glicose praticamente domina o quadro clínico em um paciente com cirrose hepática avançada.

ASSOCIAÇÕES ENDÓCRINAS AO DIABETES

Diversas doenças endócrinas ocorrem com frequência aumentada entre as populações diabéticas. Tais doenças, que causam diabetes secundária, foram discutidas anteriormente.

As alterações da secreção de glucagon parecem ser uma consequência do diabetes. Em indivíduos normais, a insulina inibe a liberação de glucagon e as concentrações deste diminuem durante a hiperglicemia. A hiperglucagonemia é comum tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, e as concentrações de glucagon em pacientes diabéticos são relativamente insensíveis a mudanças nas concentrações de glicose. Não se conhecem os mecanismos para tanto, mas podem estar relacionados à retirada da repressão da liberação de glucagon pela deficiência de insulina do diabetes. No diabetes tipo 1 de longa data, pode-se perder a resposta do glucagon à hipoglicemia, o que pode contribuir para uma baixa recuperação da hipoglicemia.

Algumas outras doenças endócrinas apresentam uma associação ao diabetes, mas a ligação é pelo compartilhamento de susceptibilidade em vez de causal; isto inclui hipoadrenalismo autoimune, doenças de Graves e Hashimoto. O desenvolvimento de tireotoxicose devido à doença de Graves em um paciente com diabetes pode explicar a perda subsequente do controle diabético e a perda de peso. A prevalência reportada de hipotireoidismo primário é de 4 a 17% no diabetes tipo 1.

O diabetes tipo 1 está estatisticamente associado à doença celíaca (até 6% dos pacientes podem ser afetados), e ambas são relacionadas ao HLA-DR4. Os guias recomendam rastreamento para doença celíaca em pacientes com diabetes tipo 1. As demandas dietéticas combinadas das duas doenças podem ser onerosas para o paciente. A diarreia da doença celíaca não diagnosticada pode ser confundida com diarreia diabética, e a doença celíaca pode ser considerada uma causa do desenvolvimento recente de hipoglicemia em um paciente cujo controle glicêmico era pobre, anteriormente.

DIABETES, NUTRIÇÃO E CRESCIMENTO

Em crianças bem nutridas, com diabetes tipo 1 bem controlada, o crescimento esquelético é normal. O baixo controle glicêmico está associado a altas concentrações de hormônio do crescimento, mas reduzidas concentrações de IGF e é, então, um estado de resistência ao hormônio do crescimento. Acredita-se que este esteja relacionado à velocidade de crescimento reduzida observada no diabetes não controlado.

Em geral, pacientes que desenvolvem diabetes na infância tendem a ser mais obesos na região central que os pares não diabéticos. Não está claro se este problema é atenuado por um controle glicêmico melhor.

É importante destacar que crianças com diabetes precisam de uma dieta que permita o crescimento saudável assim como a manutenção do bom controle glicêmico.

MECANISMOS DE DANO TECIDUAL DIABÉTICO

Introdução

Os dois tipos de diabetes, estão associados a várias complicações de longo prazo, também conhecidas como dano tecidual causado por diabetes. As complicações metabólicas agudas do diabetes são discutidas no [Capítulo 16](#). O dano tecidual causado por diabetes inclui uma variedade de “complicações microvasculares” (p. ex. retinopatia e nefropatia), “complicações macrovasculares” (doença isquêmica do coração, doença vascular periférica, infarto e estenose da artéria renal) e algumas complicações que não se encaixam completamente nestas categorias (p. ex. neuropatia periférica em bota e luva, mononeurite múltipla, neuropatias cranianas, neuropatia armadilha, neuropatia motora proximal, neuropatia autonômica, vários tipos de catarata e quiroartropatia diabética). Indivíduos diabéticos têm menor expectativa de vida e a doença macrovascular é, na maioria dos casos, o maior determinante.

Poucos órgãos ou tecidos estão isentos de dano potencial no diabetes; aproximadamente metade daqueles diagnosticados com diabetes tipo 2 têm evidência de dano tecidual no diagnóstico. Entretanto, sabe-se que apenas algumas poucas células são vulneráveis a dano direto por hiperglicemia crônica, por exemplo, as células mesangiais do rim, células endoteliais vasculares, células β pancreáticas, células de Schwann e neurônios. Muitas outras células parecem ser capazes de reduzir a captação de glicose sob condições de hiperglicemia extracelular e, talvez por esta razão, são relativamente resistentes ao dano direto por hiperglicemia.

Os dois subtipos clínicos principais de dano tecidual diabético, a doença macrovascular e microvascular, são afetados de maneira diferente pelo efeito cumulativo da hiperglicemia. Tem-se proposto que o dano tecidual microvascular é resultado da hiperglicemia *per se*, mesmo se acelerado por outros fatores. As complicações macrovasculares são frequentemente encontradas em estudos epidemiológicos que são associados ao estado de resistência à insulina e hiperinsulinemia, e sua relação com a hipoglicemia não é tão bem estabelecida. Dados oriundos do *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) sugerem que o risco de doença microvascular aumenta aproximadamente 10 vezes com o aumento na HbA_{1c} de 37 para 80 mmol/mol (5,5 a 9,5%), ao passo que o risco de doença macrovascular se torna aparente com valores de HbA_{1c} abaixo daquele tipicamente associado a diabetes, mas aumenta somente em torno de duas vezes com o mesmo aumento de HbA_{1c}.

Patogênese

Os mecanismos patogênicos envolvidos não são bem compreendidos e, mesmo para as maiores formas de dano tecidual diabético, não é fácil determinar o papel das alterações puramente diabéticas (p. ex. hiperglicemia *per se* e hipo- ou hiperinsulinemia), ao contrário das alterações relacionadas ao diabetes (p. ex. hipertensão, dislipidemia ou obesidade).

O primeiro mecanismo celular que dá base ao dano tecidual puramente hiperglicêmico a ser descrito foi o aumento na ativação da via do poliol. A enzima aldose redutase, geralmente envolvida na redução de aldeídos tóxicos aos seus respectivos álcoois, é desviada sob condições de hiperglicemia intracelular para reduzir o excesso de glicose a sorbitol, que é, então, oxidado a frutose. Este processo consome o cofator NADPH, que não estará disponível para a regeneração da glutatona reduzida, deixando as células vulneráveis aos efeitos do estresse oxidativo. O acúmulo de sorbitol no cristalino pode causar catarata e demonstrou-se, por meio de biopsia em indivíduos diabéticos, que ocorre no olho, nervos periféricos e glomérulos renais. Infelizmente, ensaios com inibidores de aldose redutase confere apenas redução marginal na progressão da neuropatia em pessoas com diabetes. Isto acontece pelo fato de a via não ser importante, é um dos diversos mecanismos de dano tecidual diabético, e por ser um processo intracelular, cuja correção não alteraria as respostas celulares à hiperglicemia. Como resultado, estes agentes não são usados atualmente na rotina de prática clínica.

O próximo mecanismo a ser proposto foi mediado pela lenta acumulação, ao longo do tempo, dos produtos finais da glicação avançada (do inglês, AGEs), que são irreversivelmente formados pela glicação não enzimática de proteínas celulares, plasmáticas e da matriz. Glicose e aminoácidos se associam para formar adutos de bases de Schiff instáveis, que sofrem alterações químicas ao longo do tempo para formar produtos de Amadori e, eventualmente, AGEs que são quimicamente estáveis, ligados de maneira irreversível a proteínas e capazes de interceptar outros elementos proteicos por ligação covalente e promoção de ligação cruzada.

Acredita-se que os produtos finais de glicação avançada causem dano tecidual por alterações na estrutura e função da matriz extracelular, acúmulo de material positivo para PAS (p. ex. na membrana basal de vasos sanguíneos), por ativação de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento via estimulação de receptores de AGE (em parte pela via do NFκB) e pela alteração do material genético celular. Tais alterações podem contribuir para disfunção endotelial, afinamento da membrana basal e aumento da permeabilidade vascular observada na microvasculatura diabética.

Outro mecanismo que pode estar envolvido na evolução do dano tecidual diabético é a hiperglicemia intracelular que, por causar aumento da concentração de diacilglicerol (DAG), pode causar maior ativação da via de NFκB por meio da ativação da proteína quinase C (PKC). O resultado final é vasoconstrição e hipercoagulabilidade por aumento da geração de endotelina-1, TGF-β e inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1), e produção diminuída de óxido nítrico sintase endotelial.

O quarto maior mecanismo proposto de dano tecidual diabético é resultado do desvio do excesso de glicose intracelular via frutose 6-fosfato para glicosamina 6-fosfato, uma reação catalisada pela enzima glutamina:frutose 6-fosfato transaminase (Fig. 15.2). A glucosamina 6-fosfato é, então, convertida a UDP N-acetilglucosamina, a qual leva a aumento de atividade das citocinas pró-inflamatórias (TGF-β, PAI-1 e outras), ao se ligar a resíduos de serina e treonina dos fatores de transcrição.

Recentemente, propôs-se um outro mecanismo relacionado à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e estresse oxidativo. Acredita-se que a glicose intracelular excessiva ou os AGEs estimulem as reações do ciclo do ácido tricarbóxico por acúmulo de substrato. O citrato, formado a partir de AGEs ou acetil-CoA derivado de glicose e oxalacetato, é convertido a isocitrato pela enzima isocitrato desidrogenase, gerando NADH mitocondrial no processo. A geração excessiva de NADH leva à formação de EROs por meio de aumento do transporte de elétrons ao longo da membrana interna da mitocôndria e por sua doação a espécies de oxigênio, quando os outros meios de dissipação de elétrons, como as proteínas de desacoplamento, estiverem saturados, gerando EROs tóxicas. Acredita-se que as células β sejam especialmente vulneráveis ao estresse oxidativo resultante em virtude de uma baixa capacidade antioxidante. Em estudos de fixação hiperglicêmica, a infusão de glutatona parece restaurar a função das células da ilhota (particularmente a resposta insulínica de primeira fase), e a hiperglicemia ou a disfunção endotelial excessiva induzida por NEFA podem ser melhoradas pela infusão de antioxidante. Contudo, dados de diversos estudos não demonstram benefícios convincentes da suplementação de indivíduos diabéticos ou em alto risco de doença cardiovascular com vitamina E.

Não se conhece a inter-relação precisa entre estes mecanismos propostos de dano tecidual diabético, por exemplo, eles podem ser efeitos anteriores a uma má resposta celular adaptativa comum à hiperglicemia ou representarem vias independentes. Há evidências convincentes, por exemplo, de que a ativação de PKC possa ser estimulada pela formação de íons superóxido e AGE, ligando, assim, as vias do estresse oxidativo, dos produtos finais de glicação avançada e de PKC. O mesilato de ruboxistaurina (LY333531), um inibidor de PKC, tem-se mostrado promissor, em estudos com humanos e animais, para o retardamento da progressão, e em alguns casos a reversão, de diversas complicações microvasculares diabéticas, inclusive nefropatia, retinopatia e neuropatia.

Outros aspectos do dano tecidual diabético

Apesar dos mecanismos discutidos anteriormente serem relacionados a efeitos específicos de hiperglicemia, outros fatores, como infecção, suscetibilidade genética, hipertensão, doença vascular, hiperlipidemia e outras condições associadas (como hiperuricemia e gota) são importantes e cofatores comuns para o dano tecidual no contexto clínico. Estes serão discutidos brevemente a seguir.

O dano tecidual é encontrado no diabetes como resultado do aumento da suscetibilidade à infecção (p. ex. cicatrização renal por episódios repetidos de sepse urinária). A disfunção fagocítica (principalmente neutrófilo) parece ser o principal fator predisponente; isto ocorre por meio de diversos mecanismos, inclusive aderência anormal, quimiotaxia, fagocitose, *burst* respiratório e morte de bactérias. Não se sabe, precisamente, a duração de exposição à hiperglicemia necessária para produzir essas anormalidades em humanos: o limite de concentração é provavelmente próximo a 200 mg/dL.

Altas taxas de concordância para complicações do diabetes, entre gêmeos, sugerem que fatores herdados podem influenciar seu desenvolvimento. Há evidências de que processos autoimunes contribuem para o desenvolvimento de algumas complicações diabéticas (p. ex. neuropatia autonômica/irrite).

Há boas evidências de que a deficiência de hormônio do crescimento, coincidente ou induzida por hipofisectomia, previne ou reverte o início das complicações microvasculares. No entanto, os resultados de estudos que utilizaram pegvisomanto, um antagonista do receptor do hormônio do crescimento, têm sido decepcionantes.

O papel da hipoglicemia recorrente no dano tecidual diabético, especialmente o dano neurológico ao SNC e neurônios autonômicos, está sob investigação, mas a hipoglicemia certamente não é uma condição necessária para seu desenvolvimento.

Embora a doença macrovascular e algumas outras complicações possam ser características do diabetes, a primeira é responsável pela maior parte do excesso de mortalidade associado à doença. A doença macrovascular diabética é relacionada, mas não idêntica, à aterosclerose que acomete pacientes não diabéticos. O início ocorre mais cedo e a prevalência de doença vascular em homens e mulheres é aproximadamente igual. Diferenças na classificação de força de associação dos marcadores de risco em populações diabéticas e não diabéticas sugerem algumas diferenças na etiologia: o tabagismo é o principal fator de risco em populações não diabéticas, mas a hipertensão parece ser mais importante no diabetes. Além disso, a doença macrovascular diabética possui algumas características clínicas singulares, delimitando sua patognomônica. Por exemplo, existe uma forte associação entre a calcificação do meio vascular e a predileção para envolvimento de múltiplas artérias distais (um padrão que geralmente impede a intervenção cirúrgica) em vez de algumas artérias proximais. A maior taxa de mortalidade, bem documentada, por infarto do miocárdio, em pacientes com diabetes (em comparação aos pacientes sem diabetes) pode estar relacionada ao grande envolvimento de artérias de pequeno e médio calibre. A hiperglicemia aguda (“estresse”) também pode contribuir para o aumento na mortalidade, mas estudos de rigoroso controle glicêmico no período imediatamente pós-infarto geraram resultados mistos, possivelmente porque a magnitude da resposta hiperglicêmica pode estar relacionada, também, à severidade do infarto.

A causa do maior risco para doença macrovascular observada no diabetes é complexa; a maior parte dos fatores de risco convencionais para doença vascular em indivíduos não diabéticos está associada à aceleração da aterosclerose em populações diabéticas. Entretanto, há evidências de que a hipertensão no diabetes é, de algumas maneiras, distinta da hipertensão essencial (p. ex. a relação entre a concentração de renina plasmática e sua atividade está alterada, e a disfunção renal e endotelial pode ser mais pronunciada). A alteração lipídica mais comumente ligada à mortalidade por diabetes pode não ser o elevado LDL-colesterol, como é nos indivíduos não diabéticos, mas sim a combinação de baixo HDL-colesterol, pequeno e denso LDL e hipertrigliceridemia, como também é observado na síndrome metabólica.

Estudos sobre reologia sanguínea, glicação e peroxidação de lipoproteínas e mecanismos trombóticos e trombolíticos endógenos mostram enormes alterações no diabetes, as quais podem ser todas relevantes para o desenvolvimento de doença macrovascular.

O risco de doença macrovascular (não está claro se do padrão “normal” ou “diabético”) está aumentado em indivíduos com TGD bem como naqueles com diabetes. A maioria dos médicos considera que os fatores de risco cardiovasculares em pacientes com TGD devem ser conduzidos como se eles tivessem diabetes.

DOENÇAS ASSOCIADAS AO CONTROLE INADEQUADO DO DIABETES

Várias doenças estão associadas ao controle inadequado do diabetes, inclusive gota, osteopenia e esteatose hepática. Emergências diabéticas agudas são discutidas no [Capítulo 16](#).

A associação entre gota e diabetes é conhecida há mais de 200 anos. A razão para tal não está clara, mas alterações na eliminação renal de urato pode contribuir; altas concentrações de ácido úrico estão associadas a outras características da síndrome metabólica e ao aumento do risco cardiovascular. Em alguns pacientes, a hiperuricemia pode estar exacerbada devido ao uso de fármacos como tiazidas e β -bloqueadores para o tratamento da hipertensão diabética.

A osteopenia generalizada também está claramente associada ao diabetes melito. Não se identificaram, ainda, defeitos no metabolismo do cálcio ou fosfato e a base da associação não está elucidada. A osteólise local, com perda de mineral ósseo, é de particular importância e, nos pés, pode ser difícil de diferenciá-la da osteomielite, especialmente no contexto de suspeita de pé de Charcot (p. 331). A inatividade ocasionada por úlceras do pé diabético pode acelerar a osteopenia. Fármacos tiazolidinedionas podem estar associadas ao aumento do risco de fraturas no diabetes.

A alteração de gordura no fígado é comum na obesidade e, em alguns casos, pode estar associada ao risco elevado de desenvolver diabetes. Também é encontrada quando não há o controle adequado do diabetes; frequentemente, causa elevação da atividade de enzimas plasmáticas no fígado, com destaque para a alanina aminotransferase e, com menos frequência, de outras enzimas. Em casos de incerteza, pode-se utilizar ultrassonografias para confirmar se o fígado está com gordura. Historicamente, tem-se considerado este processo como benigno, mas dados mais recentes sugerem que muitos casos de cirrose idiopática podem, na verdade, ter se iniciado com a esteatose. Parece haver um espectro de doenças não alcoólicas de gordura no fígado por uma simples esteatose, o que representa o final benigno da escala com baixa propensão de progresso, através de vários graus de inflamação e fibrose (esteato-hepatite), para a cirrose propriamente dita. Existem poucos dados

confiáveis da seleção de pacientes para biópsia e das medidas para prevenir a progressão de esteatose simples para graus mais severos de esteato-hepatite. Entretanto, muitas autoridades defendem medidas para um efeito de bom controle glicêmico, para tratar dislipidemia (fibratos podem exercer um papel particular) e melhorar a resistência à insulina por exercícios e perda de peso. Muitos estudos recentes demonstraram efeitos benéficos da classe das tiazolidinedionas, provavelmente como resultado tanto da sensibilização à insulina como de seus efeitos no metabolismo de AGNEs e distribuição de gordura. Este tópico é discutido em detalhe no [Capítulo 14](#).

Tem-se reportado baixas concentrações de magnésio circulante durante o tratamento da cetoacidose. A hipomagnesemia pode ser mais comum em pacientes ambulatoriais com diabetes melito do que em indivíduos não diabéticos. No entanto, esta sugestão não foi confirmada e não há evidências de que o magnésio plasmático deva ser monitorado rotineiramente em pacientes diabéticos.

A hiponatremia pode aparecer no diabetes por meio de diversos mecanismos. A clorpropamida e a tolbutamida (e talvez outras sulfonilureias) podem causar retenção de água pela potencialização da ação do hormônio antidiurético ([Cap. 4](#)). A hiponatremia artefactual pode surgir com a hiperlipidemia (hipertrigliceridemia) de cetoacidose ou controle glicêmico inadequado. A hiponatremia compensatória é geralmente observada no diabetes não controlado, talvez como uma resposta osmorregulatória a altas concentrações de glicose. Este efeito pode ser particularmente significativo durante a gestão de emergências diabéticas agudas e é, em efeito, uma hiponatremia de translocação trazida pelo movimento da água do espaço intra para o extracelular, como consequência da osmolalidade plasmática aumentada em condições de hiperglicemia. A concentração plasmática de sódio deve cair por volta de 1,6 mEq/L para cada 90 mg/dL de excesso de glicose plasmática. Se o sódio plasmático diferir significativamente do valor “correto”, deve-se investigar a causa, e se estiver muito além da faixa de referência, o gerenciamento de fluido deve ser ajustado de acordo. Não se conhece completamente a extensão, em que o dano tecidual osmótico contribui para as complicações diabéticas a longo prazo.

O dano renal diabético se apresenta, mais comumente, como hipertensão ou (micro)-albuminúria em pacientes sob revisão regular. Apresentações tardias incluem doença renal crônica, síndrome nefrítica, diabetes *insipidus* nefrogênico (às vezes associado à necrose papilar), acidose tubular renal (tipo 4) ou toxicidade dos fármacos excretados pelo rim.

AVALIAÇÕES BIOQUÍMICAS EM DIABETES MELITO

Exames de glicose

A avaliação das concentrações de glicose no sangue é fundamental para o diagnóstico e gerenciamento do diabetes melito. O plasma contém mais glicose (por unidade de volume) que os eritrócitos, assim, os critérios para o diagnóstico e gerenciamento refletem essas diferenças entre amostras ([Tabela 15.4](#)). Uma vez que a glicose entra na circulação sanguínea por meio da veia hepática e é captada periféricamente, as concentrações em amostras de sangue arterial ficam maiores que as de sangue venoso, e o sangue capilar apresenta valores intermediários.

Ao longo da última década, tornou-se muito comum a prática de monitoramento da glicemia em casa e à beira do leito pelo próprio paciente ou por seu cuidador, com o uso de reações enzimáticas com reagentes secos ou métodos eletroquímicos em testes com tiras. Apesar destas técnicas representarem a única abordagem atual para monitoramento a longo prazo individual ou de cuidado, estão sujeitas a múltiplos erros, se não usadas da maneira correta (especialmente por pacientes ou profissionais da saúde que não foram instruídos corretamente) e não devem ser utilizadas em decisões clínicas de pacientes graves. Elas demandam calibração e técnica apropriadas (p. ex. lavar e secar as mãos antes de usar, volume de amostra correto e tiras de teste corretas para o medidor usado). Avanços recentes nos testes incluem transferência eletrônica de resultados para banco de dados, inclusive o registro eletrônico do paciente, e lugares de coleta de amostra alternativos (p. ex. antebraço) para evitar a dor e trauma repetitivos associados à coleta na ponta dos dedos (embora as concentrações de glicose no antebraço possam diferir das concentrações nas pontas dos dedos quando a glicemia altera rapidamente por exemplo, durante o exercício e período pós-prandial). Outros desenvolvimentos incluem a coleta de fluido intersticial por iontoforese reversa para análise automatizada de glicose a cada 10 minutos, e sistemas de monitoramento contínuo de glicose em que um sensor de glicose subcutâneo descartável, que pode funcionar por vários dias, é monitorado por meio de um sistema com ou sem fios. Isto permite a coleta de um perfil detalhado ao longo de um período de 24 horas que pode gerar informações que seriam difíceis de obter ao utilizar os métodos convencionais. É particularmente útil durante a noite, por exemplo, em pacientes com suspeita de hipoglicemia noturna. As concentrações de glicose determinadas por este método têm um atraso em relação à glicemia de 10 minutos, em média, e o método é limitado pelo desenvolvimento de irritação local da pele. Os sistemas são caros e geralmente utilizados apenas para monitoramento de curto prazo, apesar de alguns defenderem seu uso para períodos maiores em pacientes que tentam obter um controle rigoroso da glicemia. O desenvolvimento derradeiro para

isso seria um sistema de circuito fechado que monitorasse a glicose e calculasse a quantidade correta de insulina a ser infundida por uma bomba, mas isso ainda não foi além de curtos estudos experimentais.

A [Tabela 15.8](#) indica alguns fatores que podem interferir na avaliação de glicemia por laboratórios ou métodos de testes de pontos de atendimento.

TABELA 15.8 Fatores que podem interferir nas análises bioquímicas usadas no diabetes				
Substância analisada	Fluido biológico	Método de ensaio	Interferência de	Erro induzido
Glicose	Sangue	Qualquer	Atraso na separação da amostra, especialmente se não refrigerada e em fluoreto	Eritrócitos consomem glicose, gerando erroneamente baixos valores
Glicose	Sangue	Glicose oxidase YIS (p. ex. Yellow Springs ^o)	Paracetamol	Alta leitura
Glicose	Plasma	Espectrofotometria	Hemólise ou hiperlipidemia	Afeta a linearidade da resposta
Glicose	Urina	Qualquer	Bacteriúria	Consome glicose
Glicose	Urina	Glicose oxidase (p.ex. Multistix ^o , Combistix ^o)	Detergente (p. ex. de recipiente de limpeza)	Falso-positivo
Lactato	Sangue	Qualquer	Substâncias redutoras (p. ex. vitamina C), cetonas Atraso na separação da amostra, especialmente se não refrigerada e em fluoreto Suor ao tocar nas pipetas etc	Falso-negativo Lactato produzido no tubo de coleta Suor pode conter altas concentrações de lactato
Acetoacetato	Sangue ou urina	Baseado em Rothera (p. ex. Ketostix ^o)	Fenolftaleína	Falso-positivo
Frutosamina	Sangue	Espectrofotometria	Hipertrigliceridemia, bilirrubina	Afeta a linearidade da resposta
HbA _{1c}	Sangue	Qualquer	Diminuição do tempo de vida das células vermelhas	Diminui o valor
HbA _{1c}	Sangue	Eletroforese, cromatografia por troca iônica	Variantes genéticas da hemoglobina	Impossibilidade de distinguir a hemoglobina glicada das variantes da hemoglobina
Albumina	Urina	Ligação a corantes	Diversos detergentes, salicilatos	Falso-positivo

As medidas de concentração de glicose na urina são baratas, mas propensas a uma baixa correlação com o grau de controle glicêmico. Os problemas incluem a variação no limite tubular para glicose (p. ex., elevação no diabetes, redução na gravidez, sujeição a variação interindividual e alteração por uma variedade de medicamentos e doenças tubulares renais) e o fato de que a concentração plasmática de glicose que corresponde ao limite renal (em torno de 180 mg/dL) é mais alta que o nível demonstrado por estudos clínicos (UKPDS e *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT) como meta de variação para as concentrações de glicose no sangue. Além disto, a concentração de glicose na urina é afetada pela ingestão de fluidos e pela concentração da urina e fornece informações sobre o período inteiro desde a última micção, em vez de uma indicação do nível atual de glicemia (a menos que uma segunda amostra de urina seja utilizada). As químicas de reagentes secos usadas nas tiras são imprecisas em baixos níveis de glicosúria e podem ser afetadas por alguns medicamentos. Seu uso está diminuindo nos países desenvolvidos; no entanto, para alguns pacientes podem ser mais aceitáveis que o teste no sangue. Eles fornecem um índice adequado de controle glicêmico em alguns pacientes idosos com diabetes tipo 2, controlada pela dieta somente ou por pequenas doses de hipoglicemiantes orais, apesar de o HbA_{1c} (a seguir) ser o método preferido, atualmente, para monitoração da maioria destes pacientes.

Teste para cetonas

O exame de urina para cetonas tem um lugar importante no gerenciamento do diabetes, particularmente para pacientes com diabetes tipo 1, os quais devem ser instruídos sobre seus usos e limitações. O teste para cetonas é particularmente importante quando o controle metabólico é afetado por doenças intercorrentes ou estresse ou quando as concentrações de glicose são altas e persistentes (p. ex., acima de 270 mg/dL), em especial quando acompanhadas por sintomas compatíveis com cetoacidose, tais como náuseas, vômitos ou dor abdominal. Deve ser notado que a razão equimolar aproximadamente normal da maioria das cetonas, β-hidroxibutirato e acetoacetato pode aumentar a aproximadamente 6:1 durante a cetoacidose diabética (CAD), reduzindo durante a convalescença. Além disto, na recuperação da CAD, a excreção de cetonas na urina pode continuar mesmo após o restabelecimento do equilíbrio ácido-base sanguíneo. Assim, uma vez que todas as tiras de teste disponíveis são reações à base de nitroprussiato, que mede apenas acetoacetato, os testes podem-se tornar mais positivos conforme o paciente convalesce e permanece positivo por horas ou dias após a resolução da doença. Deve-se considerar, ainda, que os resultados positivos podem ser encontrados em uma proporção significativa de indivíduos normoglicêmicos (particularmente mulheres grávidas), quando se testa a primeira urina do dia, após uma noite de jejum. Alguns medicamentos,

como captopril e levodopa, podem causar resultados positivos espúrios, ao passo que a ingestão de ácido ascórbico pode causar resultados falso-negativos.

Os métodos enzimáticos para detecção de β -hidroxibutirato no sangue, utilizando um teste de tira, que podem ser realizados pelo paciente ou à beira do leito têm várias vantagens teóricas em relação ao exame de urina. O β -hidroxibutirato é a cetona mais relevante na cetoacidose, e o uso de um medidor com tiras permite uma medida quantitativa, possibilitando, assim, um diagnóstico e monitoramento mais acurados da doença. As tiras geralmente possuem vida útil mais longa que os testes de urina, o que é uma vantagem, dado que a maioria dos pacientes precisa do teste de cetonas apenas ocasionalmente. A avaliação de cetonas no sangue é, hoje, recomendada em alguns guias (p. ex. o guia das *Joint British Diabetes Societies* para o gerenciamento da cetoacidose diabética), tanto pelo teste com tiras como por métodos automáticos rápidos de laboratório, apesar de seu uso não ser generalizado ainda.

Teste oral de tolerância à glicose

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) é o método de referência para a avaliação de tolerância à glicose, apesar de sua notória baixa reprodutibilidade ($CV=50\%$ para glicemia em 2 horas). A maioria dos pacientes diabéticos são diagnosticados com base nos sintomas, exames e concentrações de glicose no plasma em jejum ou aleatórias, sem o recurso a um TOTG. No entanto, o direcionamento da OMS e do Reino Unido é de que pacientes com concentrações intermediárias de glicose em jejum (glicemia de jejum prejudicada) devem ser submetidos a um teste formal de tolerância à glicose. O teste também tem um lugar específico no diagnóstico do diabetes melito gestacional, em que falta sensibilidade no diagnóstico da glicemia de jejum. Historicamente, há divergência de opiniões em relação à dose de glicose a ser usada. As recomendações atuais da OMS são de 75g de glicose anidra (não glicose monohidratada, que é 10% de água em peso). Durante três dias antes do exame, o indivíduo deve estar em uma dieta de manutenção sem restrição, com pelo menos 150g de carboidratos por dia, e deve-se exercitar normalmente. O indivíduo deve estar em jejum de, no mínimo, 10 horas, permanecer sentado e não fumar durante o exame. O teste oral de tolerância à glicose não é recomendado para pessoas com glicemia de jejum acima de 130 mg/dL, hospitalizadas, com doenças agudas ou pacientes imobilizados. A interpretação pode ser difícil em indivíduos sob uso de β -bloqueadores, diuréticos, ácido nicotínico ou altas doses de glicocorticoides.

Exames de controle glicêmico recente

Diversos exames que refletem o controle glicêmico prévio estão disponíveis: entre estes, o que se destaca é o da hemoglobina glicada. Existem múltiplos sítios potenciais de glicação, mas o principal é o resíduo terminal valina da cadeia β . A glicação neste sítio, seguida por um rearranjo de Amadori a um produto estável, forma HbA_{1c} . Uma vez que a vida útil de um eritrócito é de 120 dias e que sua membrana é livremente permeável a glicose, a concentração de hemoglobina glicada reflete o controle glicêmico ao longo dos últimos 120 dias, embora com ponderação substancial para um tempo mais curto (a seguir). Diversas metodologias, como cromatografia de troca iônica, eletroforese, focalização isoelétrica, cromatografia de afinidade e imunoenensaio, podem ser usadas para medir hemoglobina glicada após sua separação da hemoglobina não glicada. Todos os ensaios de HbA_{1c} devem ser rastreáveis para o método de referência desenvolvido pela International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

A interpretação das medidas de hemoglobina glicada podem ser afetadas por qualquer condição coincidente que reduza o tempo de vida de eritrócitos, especialmente anemias hemolíticas. No mesmo sentido, a anemia por deficiência de ferro pode aumentar de maneira espúria as concentrações de HbA_{1c} por aumentar a vida útil dos eritrócitos. Outras condições, como concentrações plasmáticas elevadas de triglicérides e bilirrubina, uremia e a presença de hemoglobinopatias podem causar interferência em alguns ensaios.

Como estimativa, uma concentração de 50 mmol/mol (6,7%) de HbA_{1c} corresponde a uma concentração plasmática de glicose média de, aproximadamente, 162 mg/dL, e cada elevação de 36 mg/dL nas concentrações plasmáticas de glicose médias aumentam 10 mmol/mol (1%). Embora a HbA_{1c} seja uma medida glicêmica de longo prazo, há que se considerar que efeitos mais recentes são relativamente mais relevantes, de modo que os 30 dias anteriores à coleta contribuem para 50% do resultado, ao passo que eventos de 90 a 120 dias anteriores à coleta contribuem com apenas 10%. Em condições em que o controle glicêmico e a demanda de insulina podem variar semanalmente (como na gravidez) ou em que o paciente possui hemoglobinas estruturalmente anormais, deve-se optar por um índice alternativo de controle glicêmico.

Frutosamina é o nome dado aos produtos cetoamina da glicação de proteína, formados quando a glicose ligada a diversas proteínas por ligação aldimina sofre rearranjo de Amadori. O maior componente de frutosamina no plasma é a albumina glicada, mas outras proteínas e, possivelmente, componentes não proteicos também contribuem para os valores medidos. A padronização tem sido difícil, assim, valores de referência podem variar entre diferentes laboratórios. A frutosamina é

relativamente fácil de medir (usando o teste do tetrazólio nitroazul); sua concentração reflete o controle dos 10 a 15 dias antecedentes, mas está sujeita a resultados espúrios na presença de fatores que afetam a reciclagem da albumina (inclusive neuropatia diabética). Existe uma relação inversa entre peso e frutossamina, de modo que as concentrações de frutossamina são menores que as esperadas para o grau de controle em pacientes obesos com diabetes. Não está estabelecido ainda se a correção da frutossamina pela concentração de albumina sérica deve ser feita (dado que se mede a concentração absoluta, não a proporção de proteína glicada). A utilidade clínica de frutossamina é limitada, ainda, pela falta de alvos baseados em evidência, mas tem um papel limitado em pacientes com doenças como anemia hemolítica ou hemoglobinopatias, em quem HbA_{1c} não pode ser usada.

Rastreamento para diabetes

Estima-se que 50% dos indivíduos diabéticos, em países desenvolvidos, não sejam diagnosticados. A NICE, no Reino Unido, recomenda o rastreio para pessoas assintomáticas que estão sob risco de desenvolver diabetes (Fig. 15.6). Isto envolve uma avaliação de dois estágios – o primeiro é uma avaliação de risco, usando uma ferramenta no computador (geralmente usa fatores como sexo, idade, IMC, circunferência da cintura, história familiar, história de hipertensão e etnia para estimar o risco; veja, p. ex. <http://www.diabetes.org.uk/Riskscore/>) para aqueles que se encaixam nos seguintes critérios:

- adultos com 40 anos e mais, exceto as mulheres grávidas
- adultos com idade entre 25 e 39 anos, sul-asiáticos, chineses, afro-caribenhos, negros africanos e outros grupos de negros e minorias étnicas de alto risco, com exceção de mulheres grávidas
- adultos com condições que aumentam o risco de diabetes tipo 2 (doença cardiovascular, hipertensão, obesidade, infarto, síndrome do ovário policístico, história de diabetes gestacional e problemas de saúde mentais. Além disto, pessoas com déficit de aprendizagem e aquelas que frequentam unidades de admissão médica de emergência, unidades de cirurgia renal e vascular e departamentos oftalmológicos podem estar em alto risco).

Deve-se oferecer a indivíduos de alto risco exame de sangue para avaliação de HbA_{1c} ou glicose plasmática em jejum. Para indivíduos com resultados (para tais exames) abaixo do limite de diagnóstico para diabetes, HbA_{1c} de 42 a 47 mmol/mol (6 a 6,5%), ou glicemia em jejum de 99 a 124,2 mg/dL indicam alto risco. Deve-se aconselhar estas pessoas para que façam uma intensiva intervenção em seu estilo de vida e que o exame seja repetido, no mínimo, uma vez por ano.

Recomendações semelhantes têm sido feitas pela *American Diabetes Association* e outras organizações.

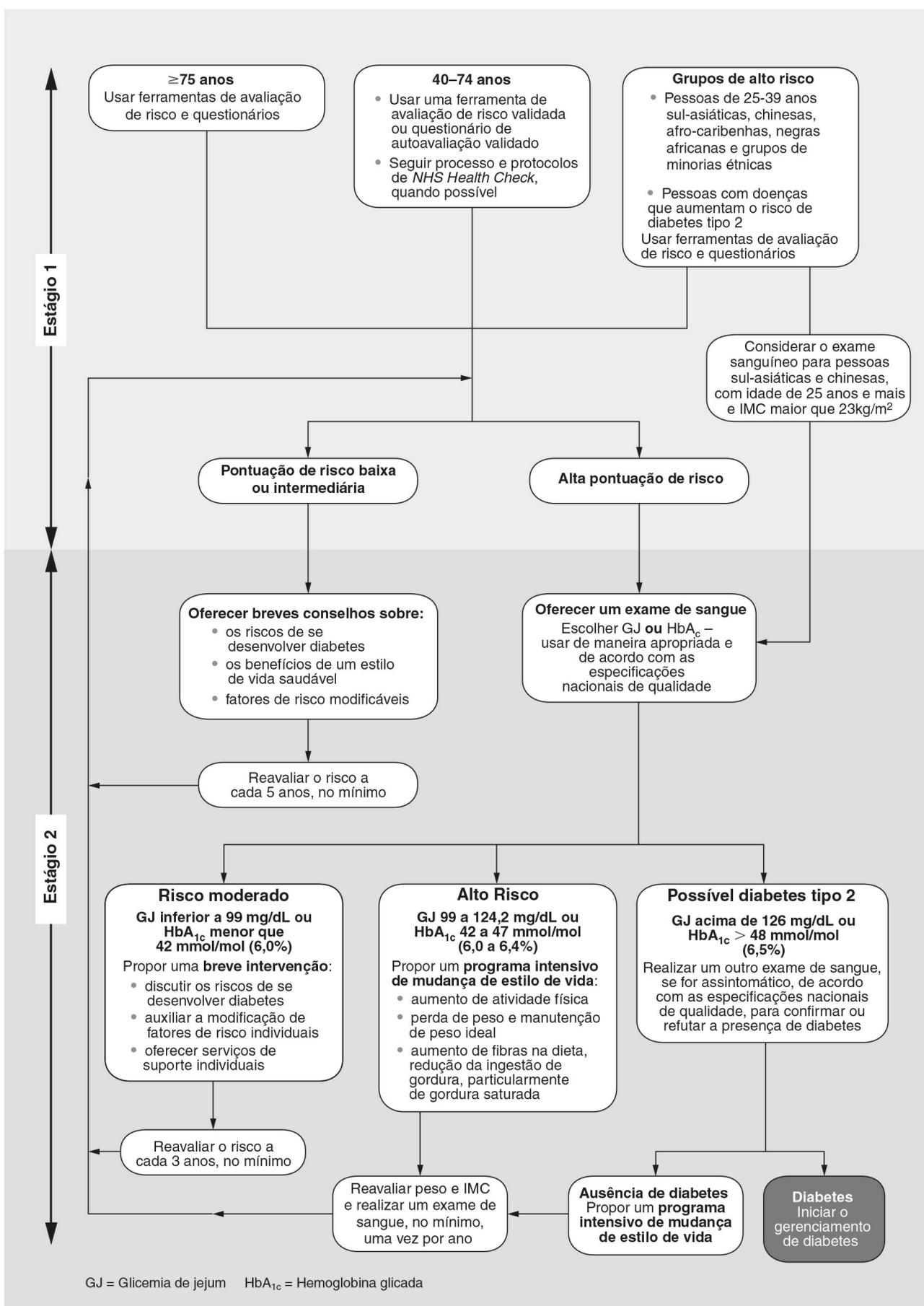


FIGURA 15.6 ■ Fluxograma para identificação e gerenciamento de diabetes melito tipo 2. (De NICE public health guidance PH 38: Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk (2012): <http://guidance.nice.org.uk/PH38>, com permissão do National Institute for Health and Care Excellence).

Exames de resistência à insulina

Em indivíduos que demandam grandes quantidades de insulina para manter a normoglicemia, por exemplo acima de 150 unidades ou 1,5 unidades/kg peso corporal/24h, é provável que a resistência à insulina esteja presente (embora seja importante assegurar que o paciente é, de fato, complacente com a terapia). Muitas destas pessoas são obesas mórbidas e isso é, geralmente, uma explicação adequada. Avaliações de insulina em jejum, peptídeo C e glicose mostrarão concentrações inapropriadamente altas, assim, deve-se tomar cuidado para evitar este acontecimento, e amostras de sangue devem ser mantidas sob refrigeração (4 °C) até que o plasma seja separado. Concentrações normais de insulina em jejum são de até 140 pmol/L (20mU/L), dependendo do exame utilizado. Se a dúvida se o paciente é resistente à insulina permanecer, pode ser necessária a avaliação das concentrações de insulina e glicose após a administração observada de insulina ou pode ser realizado o grampo hiperinsulinêmico (a seguir).

Se houver suspeita de anticorpos contra insulina, por exemplo, em uma pessoa que tenha recebido insulina não humana, a insulina livre pode ser avaliada por imunoensaio. Se a concentração de insulina livre é muito mais baixa que a de insulina total, os anticorpos contra insulina são prováveis. Indivíduos que possuem baixa resposta glicêmica a altas concentrações de insulina endógena, mas que são sensíveis a insulina exógena, podem ter insulina imunorreativa anormal (p. 284 e [Tabela 15.2](#)).

Se um indivíduo sem anticorpos contra insulina não responde à insulina intravenosa, deve-se suspeitar de problemas com o receptor de insulina ou nos eventos pós-receptor e um estudo familiar cuidadoso deve ser realizado. Deve-se rastrear a resistência à insulina nos membros da família por meio de avaliação da glicemia em jejum e concentração de insulina. A ligação de insulina às células brancas do sangue do paciente ou ao tecido adiposo podem ser avaliadas a fim de indicar se o paciente possui quantidade normal dos receptores de insulina e se os receptores possuem afinidade normal para a insulina.

A função do transportador de glicose pode ser investigada incubando as células de interesse (p. ex. leucócitos, monócitos, adipócitos) com análogo não metabolizável de glicose, como a 2-deoxiglicose. O conteúdo celular do análogo de glicose após um dado período fornece uma medida da função do transportador de glicose. O número de transportador de glicose pode ser estimado pelo uso de anticorpos específicos ligado a um sistema de imagem (baseado em fluorescência e radioatividade).

Podem-se utilizar técnicas de biologia molecular para determinar as sequências de DNA que codificam a insulina, o receptor de insulina e moléculas transportadoras de glicose, quando for o caso, quando o sítio de defeito tenha sido identificado.

Pesquisas

Os testes comumente utilizados na pesquisa de diabetes incluem o grampo hiperinsulinêmico de glicose o teste de tolerância à glicose intravenosa (TTG IV), bem como uma variedade de medidas da função das células β .

Grampos hiperinsulinêmicos. O grampo hiperinsulinêmico é a medida de referência para resistência à insulina. Na variação euglicêmica do teste, a insulina é infundida em uma veia periférica para aumentar a concentração plasmática de insulina a uma taxa-alvo (p. ex. 250 pmol/m² por min ou 35 mU/m² por min eleva a insulina a 60 mU/L, em média). Se não houvesse maiores investigações, a hiperinsulinemia induziria hipoglicemia. No entanto, no procedimento de grampo, a concentração plasmática de glicose é medida a cada 3 a 5 min, e a glicose é infundida periféricamente para manter as concentrações de glicose dentro da faixa desejada. Quando se alcança um estado de equilíbrio (geralmente 90 a 120 min), a taxa de infusão de glicose exógena necessária para manter a glicemia é um índice da taxa de eliminação de glicose e da sensibilidade do indivíduo à insulina. Muitas variações da metodologia de grampo são descritas, inclusive o uso de traçadores de isótopo estável, que permite uma melhor descrição das alterações fisiológicas na ciclagem de glicose em resposta à insulina.

Teste de tolerância à glicose intravenosa. O TTG IV é um exame alternativo de tolerância à glicose em que a glicose (tipicamente 20 g/m² de área de superfície corporal) é injetada em bólus. Este exame tem melhor reprodutibilidade que o TOTG, mas é menos fisiológico. O TTG IV é um poderoso estímulo para secreção de insulina. Tem sido utilizado nas pesquisas para rastrear indivíduos não diabéticos de alto risco para prejuízos precoces de tolerância à glicose e resposta insulínica, com algum sucesso em prever aqueles que progredirão para diabetes.

Avaliação da função das células β . Estes exames são inicialmente utilizados para determinar a contribuição relativa da deficiência de insulina e resistência à insulina para intolerância à glicose. Não há consenso se deveria ser utilizado no diabetes tipo 2. O padrão-ouro para propósitos de pesquisas é o grampo hiperglicêmico, em que a glicose é grampeada em altas concentrações e a secreção de insulina, medida. Se é clinicamente importante para documentar a severidade da deficiência de insulina, isto é mais bem feito pela medida da concentração de peptídeo C plasmático. O DCCT experimental utilizou concentrações basais para peptídeo C menor que 0,60 ng/mL e acima de 1,51 ng/mL medida após a administração, por via intravenosa, de 1 mg de glucagon para distinguir entre diabetes tipo 1 e tipo 2. Outros testes da função das células β usados com fins de pesquisa incluem o teste de estimulação de arginina e modelos matemáticos baseados em medidas de insulina ou peptídeo C durante os testes oral ou intravenoso de tolerância à glicose.

Concentrações elevadas de pró-insulina plasmática em jejum indicam que o indivíduo está com função das células β alterada, mesmo se a tolerância à glicose estiver normal.

Modelo de avaliação da homeostase. O modelo de avaliação da homeostase (do inglês, HOMA) é um modelo matemático que usa a glicemia de jejum e as concentrações de insulina para derivar estimativas de resistência à insulina e de função das células β . É útil para estudos epidemiológicos em que testes sofisticados não são práticos, mas a interpretação pode ser difícil, especialmente no contexto de tratamento com insulina ou medicamentos orais que estimulam a secreção de insulina.

CONCLUSÃO

Existem dois grandes tipos de diabetes: tipo 1 e tipo 2. Ambos são caracterizados por hiperglicemia, mas no tipo 1, isto é uma consequência de deficiência absoluta de insulina resultante da destruição das células β , ao passo que no tipo 2, a deficiência é relativa, com a maioria dos pacientes sendo resistentes a ações da insulina, embora sua produção de insulina tenda a diminuir com o tempo. Ambas as condições estão associadas a complicações de curto e longo prazo. Investigações bioquímicas são essenciais para o diagnóstico e gerenciamento das doenças.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer Dr. Simon Coppack e Dr. Victor Lawrence, que escreveram este capítulo na segunda edição deste livro.

Leitura complementar

Bilous R, Donnelly R. Handbook of diabetes. 4th ed. Chichester: Wiley; 2010.

Uma boa visão geral sobre diabetes.

Garber AJ, (ed.). Type 2 diabetes. In: Med Clin North Am 2004;88:787–1128.

Este tópico contém artigos sobre síndrome metabólica e a patogênese, gerenciamento e complicações do diabetes tipo 2.

Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A et al. editors. In: Textbook of diabetes. 4th ed Oxford: Blackwell Science; 2011.

Uma descrição abrangente de todos os aspectos do diabetes.

Kahn SE, Porte Jr D. Beta cell dysfunction in type 2 diabetes: pathogenesis and genetic basis. In: Valle D Beaudet AL, Vogelstein B et al. editors.

The online metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill. <http://dx.doi.org/10.1036/ommbid.86>.

MacLaren NK, Kukreja A. Type 1 diabetes. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B et al. editors. The online metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill. <http://dx.doi.org/10.1036/ommbid.88>

Taylor SI. Insulin action, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York. <http://dx.doi.org/10.1036/ommbid.87>.

Estes três capítulos fornecem explicações detalhadas sobre a patogênese do diabetes melito.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977–86.

Um estudo piloto randomizado multicêntrico que fornece evidências firmes dos benefícios de se atingir e manter a glicose plasmática em concentrações próximas do normal, em pacientes com diabetes tipo 1.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in over-weight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998a;352:854–65.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998b;352:837–53.

Um estudo que demonstrou claramente os benefícios de alcançar e manter bom controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2.

CAPÍTULO 16

O tratamento clínico do diabetes melito

Ian W. Seetho • John P.H. Wilding

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

ASPECTOS GERAIS DO CONTROLE DO DIABETES

Nutrição
Exercício
Fim do tabagismo
Educação sobre diabetes
Controle farmacológico dos riscos cardiovasculares

TERAPIA HIPOGLICEMIANTE NO DIABETES

Antecedentes
Utilização de insulina no diabetes tipo 1
Controle da glicemia no diabetes tipo 2
Metformina
As sulfonilureias (e secretagogos de insulina)
Meglitinidas
Análogos do receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ 321
Análogo do peptídeo 1 semelhante ao glucagon
Inibidores da dipeptidil peptidase tipo IV
Inibidores alfa-glicosidades
Uso de insulina no diabetes tipo 2
Cirurgia bariátrica
Transplante pancreático
Transplante de células das ilhotas
Imunoterapia para o diabetes tipo 1

OBSTÁCULOS PARA ALCANÇAR O CONTROLE GLICÊMICO

Controle intenso
Hipoglicemia
Doenças intercorrentes, “dias de baixa por doença” e estresse

COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES

Nefropatia
Neuropatia
Os pés no diabetes
Retinopatia
Outras complicações

EMERGÊNCIA NO DIABETES

Cetoacidose diabética

Estado hiperglicêmico hiperosmolar

Outras acidoses metabólicas

Cetoacidose alcoólica

CONTROLE DO DIABETES EM AMBIENTE HOSPITALAR

GRAVIDEZ

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência do diabetes representa um dos maiores desafios médicos e econômicos do século XXI. Apesar dos avanços no entendimento e controle do diabetes melito, ele continua sendo um grande problema em termos de morbidade e mortalidade.

Neste capítulo, consideramos dieta, estilo de vida e risco cardiovascular como sendo as medidas de otimização de risco para as pessoas com diabetes. É discutido tratamento para redução de glicose, seguido dos obstáculos enfrentados pelos pacientes para alcançar suas metas glicêmicas, especialmente a hipoglicemia. Em seções seguintes, são discutidos o gerenciamento/controlado das complicações dos diabetes crônico e agudo e o seu tratamento em circunstâncias especiais como, por exemplo, doenças graves e durante a gravidez.

ASPECTOS GERAIS DO CONTROLE DO DIABETES

O controle do diabetes em pacientes deve envolver uma equipe multidisciplinar composta de diabetologistas, enfermeiras especializadas em diabetes, nutricionistas, podólogos, médicos (clínico geral e/ou médico de família) e outras especialidades, caso complicações específicas estejam presentes.

Além de terapias que objetivam especificamente o controle da glicemia, os componentes-chave para controlar o diabetes nos pacientes são a qualidade da nutrição, as modificações no estilo de vida como a prática de exercícios físicos adequados e a desistência do hábito de fumar, assim como os programas educacionais estruturados.

Nutrição

Pacientes com diabetes devem seguir uma dieta saudável e fazer escolhas nutricionais apropriadas, de modo a reduzir riscos cardiovasculares e melhorar o controle glicêmico. Um nutricionista com conhecimento específico de diabetes deve providenciar uma dieta cuidadosa ao paciente. O conselho nutricional específico para cada paciente deve ser realizado sob medida, considerando as suas preferências pessoais e culturais, bem como suas crenças, estilo de vida e as mudanças que ele gostaria e é capaz de realizar.

O princípio da dieta inclui a realização de refeições regulares, com redução da ingestão de carboidratos simples, e aumento da ingestão de carboidratos complexos e de alta porcentagem de fibra, assim como da ingestão calórica para alcançar ou manter o peso ideal ou, no caso de indivíduos com sobrepeso ou obesos, para alcançar e manter perda de peso modesto. O objetivo principal é balancear a ingestão de energia e o seu gasto, a fim de assegurar hábitos alimentares de boa qualidade.

Ao contrário da percepção geral de que a dieta no diabetes necessita ser única ou especial, é importante mencionar que não existe dieta para diabetes. Pessoas com diabetes (exceto, talvez, em circunstâncias específicas, como quando o paciente tem falência renal) devem realizar a mesma dieta saudável que a recomendada para aqueles que não têm diabetes. Assim, não mais que um total de 30% da ingestão calórica deve ser na forma de gordura, e a razão entre gordura insaturada e saturada deve ser aumentada com um maior consumo de gordura saturada, idealmente se tornando < 7% do total de calorias, e com a diminuição da ingestão de ácidos graxos trans. A substituição de gordura saturada por ácidos graxos mono ou poli-insaturados ajuda a diminuir o colesterol.

Carboidratos (preferencialmente sob a forma de carboidratos complexos que são absorvidos lentamente e apresentam baixo índice glicêmico, contrariamente a açúcares simples) devem constituir aproximadamente 55% do total de calorias ingeridas, sendo o restante de 15% composto de proteínas. Dentre os alimentos que melhoram o controle glicêmico e podem reduzir os riscos cardiovasculares, estão os grãos integrais e legumes verdes. Por outro lado, comidas fritas, dietas com alto teor glicêmico e carnes vermelhas e processadas podem aumentar os riscos cardiovasculares.

A ingestão de carboidrato pode alterar significativamente a concentração pós-prandial de glicose no sangue. No diabetes tipo 1, a combinação ideal da dose de insulina com a quantidade de carboidrato consumido (carboidrato total ingerido) é suficiente e eficiente para a melhora do controle glicêmico. Pacientes que estão sob doses fixas de insulina ou regimes/tratamentos bifásicos da mesma devem ser aconselhados a objetivar uma ingestão dietética constante de carboidratos e índice glicêmico.

Em pacientes tratados somente à base de dieta ou dieta e hipoglicemiantes orais, o total de calorias ingeridas em termos de carboidratos consumidos deve ser monitorado, uma vez que eles são importantes para se alcançar o controle glicêmico. Algumas das estratégias empregadas podem incluir o cálculo de carboidratos consumidos ou a troca ou a contagem de porções com base em experiências anteriores. No entanto, como cada indivíduo é único, não existe uma recomendação fixa ideal da composição de macronutrientes na dieta, tais como carboidratos, gorduras e proteínas. Contudo, alguns estudos mostraram melhora do peso corpóreo e do controle glicêmico com uma dieta pobre em carboidratos através da redução da ingestão calórica em um período curto de tempo.

Em geral, a ingestão de sódio não pode exceder 6 g/dia e, além disso, é necessário consumir muita verdura e fruta (a quantidade bem aceita atualmente é de 5 porções por dia), apesar do fato de que algumas frutas (p. ex. uvas) podem conter grande quantidade de açúcar e não podem ser consumidas em excesso. A ingestão total na dieta de 40 g por dia de fibras é o ideal. Contudo, na prática, esse valor raramente é atingido. Com exceção de algumas situações específicas e não usuais, o princípio geral é que o tratamento farmacológico do diabetes deve ser ajustado ao estilo de vida do indivíduo, e não o contrário. A frutose reduz a glicemia pós-prandial quando esta é usada como um substituto para sacarose ou amido, mas ela também pode ter efeitos metabólicos adversos incluindo a dislipidemia e a resistência à insulina. Os adoçantes não nutricionais são seguros quando consumidos dentro dos limites diários recomendados.

Atualmente, recomenda-se que pacientes com início de diabetes tipo 2 sejam controlados com dieta e com modificação em seu estilo de vida, com uma ressalva ao início precoce de metformina (discutido a seguir). O grau de aderência a uma determinada dieta determinará o desfecho do diabetes, e, provavelmente, será seguida a dieta que é tanto palatável quanto facilmente aceita.

Exercício

Pacientes com diabetes poderiam ser encorajados a participar de exercícios regulares do tipo que beneficiariam todo o restante da população. Exercícios regulares de baixa intensidade, como caminhada rápida (do tipo que se fica levemente sem ar enquanto conversa ao mesmo tempo), natação ou andar de bicicleta por 30 minutos, de 3 a 5 vezes na semana, deveriam ser um objetivo sensato para muitos indivíduos. Os exercícios melhoram a disponibilidade da glicose (por aumentar a expressão do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT-4) em músculos esqueléticos, dentre outros mecanismos), evitam a progressão da deficiência da tolerância à glicose em diabetes tipo 2 (em aproximadamente 50%), aumentam a taxa metabólica basal e tem sido convincentemente demonstrado que são capazes de reduzir os riscos de eventos cardiovasculares.

Alguns pacientes com doenças cardiovasculares necessitam de avaliações detalhadas (p. ex., realização de eletrocardiograma e avaliação da prescrição de seus medicamentos) antes de começarem a fazer parte de programas de exercício; no entanto, as poucas e absolutas contraindicações para pacientes com diabetes (p. ex., estenose valvular aórtica grave) também se aplicam para indivíduos sem essa disfunção.

Em pacientes tratados com insulina, os exercícios podem estar associados tanto ao aumento da frequência de hipoglicemia como da hiperglicemia, uma vez que a concentração de glicose no sangue pode variar de acordo com o período do dia (horário), o tipo e a quantidade de insulina, a ingestão de carboidrato e a intensidade e a duração da atividade física. O monitoramento cuidadoso da concentração de glicose no sangue é necessário para guiar o ajuste da própria terapia com insulina e a ingestão de carboidratos; assim, a estratégia adotada pode depender de os exercícios serem ou não planejados.

Exercícios aeróbicos melhoram o controle glicêmico e diminuem os níveis do colesterol, das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), em pacientes com diabetes tipo 2, mas apresentam pouco efeito sobre outros parâmetros lipídicos. Um treinamento de resistência tem ação sob os níveis glicêmicos e também sob os fatores de riscos cardiovasculares como a pressão sanguínea sistólica, a massa de gordura e a resistência à insulina.

Estudos têm demonstrado, para indivíduos com diabetes tipo 2, tratados pelo monitoramento de sua dieta ou em conjunto com agentes hipoglicemiantes orais, é seguro fazer exercício tanto em períodos de jejum como após as refeições, sendo observados no período pós-prandial os efeitos mais benéficos sobre a concentração de glicose no sangue. Com as modificações na dieta, os programas de exercício devem ser criados de modo que encorajem os resilientes.

Fim do tabagismo

O tabagismo é prejudicial a todos os indivíduos, mas é especialmente perigoso para pessoas com diabetes. Os seus riscos macrovasculares se sobrepõem e, portanto, agravam os riscos do próprio diabetes. Fumar está associado a aumento da mortalidade e predispõe a complicações microvasculares do diabetes, tais como retinopatia e nefropatia. O tabagismo é ainda potencialmente diabetogênico: é um fator de risco para o desenvolvimento do diabetes do tipo 2, e pode influenciar o controle da glicemia por diminuir a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose.

O tabagismo é tão prevalente em pacientes com diabetes quanto na população como um todo; mulheres jovens, em particular, podem adotar o hábito de fumar como adjunto na manutenção do peso corpóreo.

Diversas abordagens para a supervisão solidária de pacientes têm sido descritas. Dentre elas, estão clínicas específicas e a terapia de reposição de nicotina. Tais formas de terapia são aplicadas igualmente em indivíduos com ou sem diabetes.

Educação sobre diabetes

Programas educacionais estruturados têm sido desenvolvidos na Europa e na América do Norte. No Reino Unido, um curso educacional intensivo de cinco dias chamado de Diet Adjustment For Normal Eating (DAFNE) fornece oportunidade de apoio e aprendizado para paciente com diabetes tipo 1. Esse curso ensina para aqueles que têm diabetes do tipo 1 como ajustar a sua dose de insulina de acordo com a porção de carboidrato ingerida e possibilita, ainda, que os participantes aprendam diferentes aspectos sobre o estilo de vida relacionado com seu diabetes e como administrá-lo.

Para pacientes recentemente diagnosticados com diabetes tipo 2, o programa Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed (DESMOND) oferece apoio para identificar seus riscos de saúde, tornando possível a criação e o ajuste de seus próprios objetivos, desenvolvendo a confiança na autoavaliação de sua condição.

Controle farmacológico dos riscos cardiovasculares

Apesar do fato de que pacientes com diabetes são especialmente suscetíveis a complicações microvasculares, aproximadamente 80% dos pacientes com diabetes tipo 2 morrerão de doenças macrovasculares. Distúrbios isquêmicos do coração, derrames e doenças vasculares periféricas são de 2 a 4 vezes mais comuns em pacientes com diabetes do que na população não diabética. Inúmeras tabelas de risco estão disponíveis, mas não incluem fatores altamente relacionados com diabetes, como a microalbuminúria (pequenas quantidades de albumina na urina). O diabetes tipo 2 também está associado à dislipidemia. Em condições com alta concentração das partículas pequenas e densas de LDL, que são mais suscetíveis à oxidação, há o aumento de danos do endotélio vascular. Reduzidas concentrações da lipoproteína de alta densidade (HDL) resultam em menor proteção contra ateroma: o incremento da concentração de lipoproteínas ricas em triglicerídeos predispõe a formação de ateroma.

O risco da mortalidade de doenças cardiovasculares é maior em pacientes com diabetes e aumenta ainda mais com a adição de fatores de risco cardiovasculares, como hipercolesterolemia, hipertensão e fumo. O diabetes é um fator de risco tão poderoso, que, na maioria dos casos, esses pacientes são tratados como se já tivessem sofrido eventos cardiovasculares e não como se estivessem apenas participando de estudos de prevenção primária.

Além das recomendações com relação à dieta e a outras medidas relacionadas com o estilo de vida, existe um grau de dúvida sobre quais pacientes devem receber tratamento preventivo com agentes como aspirina, antilipidêmicos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), e ainda quais os alvos que devem ser objetivados em qualquer estágio da doença. Diretrizes têm sido preparadas por diversas organizações em diversos países, com população de genética diferente, e de distinta estrutura socioeconômica. Não é possível afirmar a necessidade individualizada benéfica da avaliação dos riscos, mas é importante envolver os pacientes na determinação de seus próprios objetivos de tratamento e na manutenção dos seus planos.

Parece que futuras diretrizes irão recomendar o cálculo de riscos durante toda a vida, utilizando uma variedade de fatores de risco, para se calcular o risco absoluto de um evento para o resto da vida do paciente. Isso tem o efeito de promover uma intervenção mais agressiva no sentido de modificar os fatores de risco em uma idade precoce. O cálculo do risco pode também ser usado para ajudar pacientes a entenderem seus próprios riscos e como as mudanças podem afetá-los, no sentido de melhorar a conformidade.

Aspirina

Recomenda-se aspirina (75 mg diários) com prevenção secundária de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes. É eficaz em reduzir a morbidade cardiovascular e a mortalidade em pacientes de alto risco com doenças cardíacas prévias. O risco de efeitos adversos associados a essa dose de aspirina depende de muitos fatores, incluindo a idade do paciente, a ingestão de outros fármacos (anti-inflamatórios esteroideal e não esteroideal), presença de outras disfunções (como retinopatia

proliferativa não tratada, hipertensão não controlada e asma) e intervenções médicas (p. ex., uma cirurgia próxima). Os riscos de grandes hemorragias gastrointestinais parecem aumentar de 1,5 a 2 vezes, com aproximadamente um novo caso a cada 500 pacientes por ano em cada experimentação (aproximadamente 0,2% por paciente por ano). Hemorragias intracranianas também aumentam um evento a cada 3 a 5.000 pacientes por ano.

A utilização de aspirina como prevenção secundária de doenças cardiovasculares em todos os pacientes que não apresentam contraindicações está bem estabelecida. No entanto, como prevenção primária em pacientes com diabetes sem eventos cardiovasculares anteriores, a utilização de aspirina tem sido mais contida.

O atual manual Joint British Societies (JBS2) recomenda a aspirina, 75 mg/dia, para pacientes diabéticos com mais de 50 anos de idade, para aqueles mais jovens, mas que têm a doença por mais de 10 anos, e para aqueles que estão recebendo tratamento para a hipertensão, embora apresentem a pressão arterial controlada (< 150 mmHg sistólica, e < 90 mmHg diastólica). A regulamentação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido, determinou que baixas doses de aspirina deveriam ser oferecidas a pacientes com mais de 50 anos de idade somente se a pressão estiver abaixo de 145/90 mmHg, e para aqueles com menos de 50 anos que sejam fumantes e que apresentem riscos cardiovasculares significantes (características de síndrome metabólica, histórico familiar forte e precoce de doenças cardiovasculares, hipertensão, doenças cardiovasculares preexistentes e microalbuminúria).

No entanto, uma metanálise recente não achou nenhum dado significativo com relação aos efeitos benéficos do uso de aspirina para prevenção primária de doenças cardiovasculares no diabetes; o estudo *Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes* (POPADAD) demonstrou que a aspirina não reduziu de forma significativa os maiores riscos de eventos cardiovasculares mesmo em pacientes com doença arterial periférica assintomática. Atualmente, há poucas evidências que corroboram o uso de aspirinas em pacientes com menos de 30 anos de idade e, para aqueles com menos de 16, a aspirina deve ser evitada por ser um fator de risco para a síndrome de Reye.

Agentes antilipidêmicos

O controle eficaz da dislipidemia reduz o risco de doenças cardiovasculares; a concentração lipídica no plasma deve ser monitorada pelo menos anualmente em pacientes com diabetes. A maior parte das pessoas em países desenvolvidos, com ou sem diabetes, se beneficiaria com um perfil lipídico menos aterogênico. Modificações no estilo de vida como dietas restritas a gorduras saturadas, colesterol e gordura *trans* insaturada, aumento da ingestão de ácidos graxos ω -3, fibras viscosas e esteroides vegetais ajudam a alcançar e a manter um peso corpóreo ideal; fazer exercícios adequadamente e regularmente é recomendado mesmo que o tratamento em fase posterior seja ou não recomendado. Causas secundárias de dislipidemia – tais como excesso de álcool, hipotireoidismo ou doenças do fígado – podem ser consideradas em todos os pacientes antes do início da terapia da redução lipídica. Para pacientes com diabetes, a falta de controle da glicemia (o que denota uma ação inadequada da insulina) pode também levar a uma produção excessiva da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e a hipertrigliceridemia (hiperlipidemia causada por níveis séricos (sanguíneos) dos triglicerídeos (triacilgliceróis) acima de 150 mL/dL em adultos). Tratamento com metformina, pioglitazona e insulina tem demonstrado melhora sob essas características, quer seja por aumentar a ação da insulina ou por outro mecanismo específico (p. ex., por meio da redução do fluxo de ácidos graxos não esterificados para o fígado no caso da pioglitazona).

Muitos ensaios de prevenção primária e secundária têm demonstrado de modo convicto o benefício da terapia antilipidêmica em reduzir os riscos cardiovasculares em indivíduos com e sem diabetes. Muitos desses estudos envolvem a utilização de inibidores da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase ou HMGR (do inglês, *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA* – HMG-CoA) e estatinas, e tem sido observado que uma diminuição dos níveis de colesterol-LDL está aproximadamente e linearmente relacionada com a diminuição da concentração de risco a 2,2 mmol/L ou até mesmo abaixo.

Nos dias atuais, a American Diabetes Association (ADA) recomenda a terapia com estatina paralelamente a modificação no estilo de vida como forma secundária de prevenção em pacientes com diabetes que tenham doenças cardiovasculares; o objetivo é alcançar níveis de colesterol-LDL menores que 1,8 mmol/L. O tratamento é recomendado para prevenção primária em todos os pacientes com diabetes com mais de 40 anos, e em pacientes mais jovens que apresentem riscos cardiovasculares adicionais, com um objetivo de índice de colesterol-LDL menor que 2,6 mmol/L. As estatinas devem ser usadas com cautela em crianças, e ainda assim somente sob orientação de um especialista, e são contraindicadas para mulheres grávidas.

A dislipidemia típica do diabetes está relacionada com aumento dos triglicerídeos, de lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e de LDL, e ainda com diminuição dos níveis de HDL. Essas alterações são particularmente aterogênicas, o que resulta no fato de que a dislipidemia no diabetes é subestimada pela medição rotineira de subfrações totais de lipídeos. Os derivados de fibratos ou ácido fibríco têm papel importante no controle dos altos níveis de triglicerídeos no diabetes dislipidêmico. As recomendações atuais da ADA para os níveis de triglicerídeos são < 1,7 mmol/L e para colesterol HDL > 1,0 mmol/L, para homens, e > 1,3 mmol/L nas mulheres. Ambas as diretrizes da JBS2 e NICE (Diretriz Clínica 66 da NICE) recomendam valores menores que 4,0 mmol/L para colesterol total, e menores que 2,0 mmol/L para LDL. Por outro lado, o

JBS2 recomenda redução de 25% no colesterol total com redução de 30% nos níveis de colesterol-LDL, se este alcançar menores concentrações absolutas. Ambas as diretrizes recomendam estatinas para indivíduos com diabetes com idade superior a 40 anos e para aqueles entre 18 e 39 anos que apresentam complicações decorrentes do diabetes (p. ex., retinopatia e nefropatia), pouco controle glicêmico, hipertensão, características de síndrome metabólica ou histórico familiar de doenças cardiovasculares em parentes de primeiro grau.

A combinação de terapias antilipídêmicas para diminuir ainda mais os níveis de LDL pode ser considerada para alcançar os valores desejados, quando esses não são atingidos com as concentrações máximas toleradas de estatinas. No entanto, atualmente, há poucas evidências que mostram que a terapia combinada para reduzir a LDL leva a uma redução significativa dos riscos cardiovasculares quando comparada à terapia somente com estatinas. Nós adotamos a seguinte estratégia: (1) avaliar os riscos totais e escolher os alvos, LDL, triglicerídeos e HDL; (2) excluir as causas secundárias da hiperlipidemia e otimizar o controle da glicemia; (3) aprimorar as opções e as escolhas de estilo de vida; (4) combater os níveis de colesterol-LDL com estatinas. Essas drogas podem levar ao aparecimento de efeitos colaterais menores no que diz respeito à concentração de colesterol-HDL e triglicerídeos. É importante mencionar que a terapia contra HDL ou triglicerídeos não tem como base tratamento com estatina.

Hipertrigliceridemia severa requer um estilo de vida regrado além de terapia farmacológica. Fibratos ou óleos ricos em ω -3 podem ser usados para diminuir o risco de pancreatite associado a altos níveis de triglicerídeos. Qualquer combinação fibrato-estatina deve ser realizada com cautela devido ao potencial aumento de risco de rabdomiólise (quebra [lise] rápida de músculo esquelético devido à lesão no tecido muscular); além disso, o monitoramento da atividade da creatina quinase plasmática é apropriado.

Hipertensão

O controle assíduo da pressão sanguínea (do inglês, *blood pressure* – BP) tem sido relacionado com a redução dos eventos cardiovasculares mais comuns e com a diminuição de complicações decorrentes do diabetes. No ensaio clínico *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), o tratamento intensivo da hipertensão para uma média de 144/82 mmHg foi comparado com uma terapia convencional da pressão sanguínea (média da BP em grupos-controle foi de 154/87 mmHg). O tratamento intensivo resultou na redução de inúmeros desfechos relacionados com o diabetes, incluindo a morte. A maioria dos indivíduos que estão no grupo controlado do estudo requer três ou mais agentes terapêuticos para que tais valores sejam alcançados. A ADA adotou um valor, como objetivo final, ainda mais agressivo de 130/80 mmHg, com base em dados epidemiológicos de risco, demonstrando inflexão na relação entre BP em pacientes com diabetes e riscos cardiovasculares a 115/75 mmHg.

Além de objetivar tratamentos mais rigorosos, o controle da hipertensão em pacientes com diabetes é similar aos de pacientes sem essa condição. Inicialmente, modificações no estilo de vida são recomendadas e incluem perda de peso, exercícios e mudanças alimentares, tais como redução da quantidade de sódio e ingestão alcoólica e aumento do consumo de frutas e verduras. No entanto, se a pressão sanguínea permanecer inadequadamente controlada apesar das mudanças, terapias farmacológicas podem ser recomendadas.

Em alguns casos, determinados pacientes terão condições patológicas simultâneas, o que direcionará a escolha da terapia com medicação. A presença de microalbuminúria, proteinúria, falha renal leve a moderada, retinopatia diabética, isquemia cardíaca, derrame e disfunção sistólica ventricular esquerda pode, por exemplo, indicar o uso específico de inibidores da ECA ou de antagonistas (bloqueadores) de receptores de angiotensina-II (do inglês, *angiotensin-II receptor antagonist* – ARB). Devido aos potenciais efeitos terapêuticos de inibidores da ECA e dos ARB quanto aos índices glicêmicos e na prevenção de complicações diabéticas como nefropatia (ver a seguir), eles são geralmente considerados como agentes terapêuticos de primeira linha em pacientes com diabetes; isso caso as modificações do estilo de vida não melhorem a pressão arterial.

Tem sido demonstrado que tanto betabloqueadores como diuréticos e bloqueadores de canal de cálcio diminuem eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes, e todos eles podem ser usados em combinação com os inibidores da ECA ou com ARB. A maioria dos pacientes requer agentes múltiplos para controlar a hipertensão. Em geral, o tratamento inicial consiste na utilização de inibidores de ECA ou ARB e, caso necessário, são introduzidos bloqueadores do canal de cálcio, tiazídicos, betabloqueadores, diuréticos α -bloqueadores ou inibidores poupadores de potássio. É importante monitorar a função glomerular renal e a concentração plasmática de potássio, independentemente de serem utilizados inibidores da ECA, ARB ou diuréticos. Tiazídicos são efetivos, mas efeitos indesejados (incluindo hiperglicemia, disfunção erétil, gota e dislipidemia) fazem com que eles sejam menos utilizados como agentes terapêuticos de primeira linha. Betabloqueadores são especificamente indicados em algumas situações como, por exemplo, em falência cardíaca estável e isquemia cardíaca, e são seguros e eficientes após avaliação na UKPDS. No entanto, eles podem levar a um acréscimo de peso e, em alguns pacientes desatentos, hipoglicemia também pode ser um problema. No *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT), o regime

de tratamento com base na utilização de atenolol-tiazida foi associado a um aumento de 30% na incidência de diabetes tipo 2 em relação ao regime de tratamento com amlodipina-perindopril, e foi menos eficiente em reduzir a pressão sanguínea e eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes bem estabelecido.

No passado, existiam preocupações com relação à segurança dos grupos tratados com di-hidropiridina, bloqueadores de canais de cálcio voltagem-dependente. Contudo, resultados do ensaio clínico *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) e ASCOT têm sido reconfortantes e agora parece ser razoável recomendar a utilização de amlodipina como agente secundário na combinação com inibidores da ECA ou ARB (embora amlodipina e outros bloqueadores de canais de cálcio inibam o metabolismo de sinvastatina, que não pode, de modo algum, ser prescrita em conjunto em altas doses).

Bloqueadores do tipo α parecem ser eficazes e apresentam efeitos favoráveis com relação à sensibilidade da insulina e à concentração de colesterol-LDL. No entanto, a ALLHAT mostrou o dobro da incidência de falências cardíacas (medida de desfecho secundário) com a utilização de α -bloqueadores em comparação com o diurético tiazida. Por essa razão, os α -bloqueadores são geralmente utilizados quando falha o tratamento com pelo menos outros dois hipotensores em combinação ao tentar melhorar a pressão sanguínea.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas de receptores de angiotensina II

A angiotensina II (ATII) aumenta a produção de glicose hepática e diminui a sensibilidade da insulina. A utilização de inibidores da ECA ou ARB aumenta consistentemente a sensibilidade da insulina em média de 15 a 20% de acordo com ensaios farmacológicos. O estudo *The Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) foi concluído um pouco depois da análise provisória dos dados; foi demonstrado que 4,5 anos de tratamento com o inibidor de ECA ramipril, 10 mg/dia, reduziram eventos vasculares importantes e também a morte em indivíduos com a função ventricular esquerda preservada, e em pacientes com doenças vasculares preexistentes, com diabetes e ainda outros fatores de risco adicionais. O último grupo também apresentou redução do risco (risco relativo de 0,84) no desenvolvimento de complicações relacionadas com diabetes. A continuação do mesmo estudo, em que os indivíduos foram acompanhados por 7,2 anos, houve redução de 31% do risco relativo para novos diagnósticos de diabetes do tipo 2.

Resultados de outros ensaios clínicos e metanálise não têm demonstrado, no geral, grandes benefícios em pacientes com diabetes (a não ser em casos de outras indicações claramente estabelecidas), embora eles sejam geralmente restritos a análises de grupos relativamente pequenos. Enquanto não está claro se a indicação desses agentes pode ser realizada a todos os pacientes (excluindo as pacientes grávidas), a inibição de ECA ou ATII é obviamente indicada a indivíduos com diabetes e hipertensão, microalbuminúria, proteinúria, insuficiência renal leve a moderada, retinopatia diabética, doenças cardíacas isquêmicas, derrame ou disfunção sistólica ventricular esquerda. A utilização desses agentes deve ser ainda mais cuidadosa quando está presente a estenose da artéria renal (p. ex., em pacientes com diminuição da função renal, ausência de pulso distal ou bloqueio renal), e em pacientes com hipoaldosteronismo hiporreninêmico (acidose tubular renal do tipo 4), que são suscetíveis à hipercalcemia.

TERAPIA HIPOGLICEMIANTE NO DIABETES

Antecedentes

Ensaio clínico sobre o controle do diabetes tipo 1 e suas complicações (do inglês, *Diabetes Control and Complications Trial* – DCCT) e tipo 2 (UKPDS) têm confirmado que complicações microvasculares, e em menor proporção macrovasculares, decorrentes do diabetes podem ser adiadas, ou até mesmo evitadas, por um controle rígido dos níveis glicêmicos. O ensaio da UKPDS (1998) observou que uma redução de 10 mmol/mol (0,9%) de HbA1c, de 63 para 53 mmol/mol (7,9 a 7%) em um acompanhamento de 10 anos a partir da diagnose, levou a uma redução de 12% de qualquer desfecho relacionado com diabetes, 25% de acidentes microvasculares e 24% de extração de cataratas, e de 21% de retinopatia e 33% de albuminúria em 12 anos. A melhora de doenças macrovasculares foi mais discreta e ficou no limite da significância estatística.

O ensaio clínico DCCT (1993) em diabetes do tipo 1 mostrou uma redução do risco de doenças microvasculares de 26 a 63% com terapia intensiva de insulina, mas com a contrapartida da elevação de hipoglicemia severa em 3 vezes (inconsciência e queda), além do ganho de algum peso por parte dos paciente, quando comparado com o grupo controle do mesmo trabalho. No entanto, a utilização de análogos mais modernos da insulina têm sido associada à diminuição da incidência da hipoglicemia.

Utilização de insulina no diabetes tipo I

Pacientes diagnosticados com diabetes tipo 1 necessitam de terapia insulínica, mas também precisam adotar outras medidas como dieta e modificação do estilo de vida. Embora seja geralmente considerado que pacientes com diabetes tipo 1 não tenham células beta do pâncreas (ilhotas de Langerhans) funcionais, isso não é uma verdade absoluta. De fato, a função das células beta é aproximadamente 10% das células normais quando a doença está presente; essa porcentagem pode duplicar depois do tratamento com insulina, reduzindo a necessidade da própria insulina externa e leva, ainda, à estabilização e ao controle do metabolismo de glicose (efeito “lua de mel”). Esse mecanismo não é muito duradouro e, na maioria dos pacientes, a secreção de insulina diminui novamente ao longo de 2 a 5 anos.

O efeito “lua de mel” pode refletir, em parte, a melhora da glicotoxicidade ou da lipotoxicidade (Cap. 15) na redução do número de células beta estressadas. Após o início da terapia com insulina, o efeito tóxico da hiperglicemia é retirado, aliviando, portanto, o estresse metabólico. Em alguns estudos, quase 10% dos pacientes com novos diagnósticos de diabetes tipo 1 têm sido mantidos sem insulina em um período total de 1 ano, mas isso é claramente não recomendado na prática clínica rotineira, visto que traz riscos de cetoacidose.

Em um subgrupo de pacientes (em torno de 15%), há ainda alguma detecção de função das ilhotas do pâncreas, medida pela secreção de peptídeo-C, por pelo menos 40 anos. Esses indivíduos parecem também apresentar diminuição da suscetibilidade à cetoacidose diabética (CAD) severa (do inglês, *severe diabetic ketoacidosis* – DKA), diminuição do risco de retinopatia, resposta aumentada do glucagon à hipoglicemia e diminuição da necessidade média de insulina.

Diversos ensaios clínicos têm tentado aumentar a secreção residual de insulina com drogas imunossupressoras (p. ex., esteroides, azatioprina, glubulina antitímocito e ciclosporina) ou por plasmaforese e, de fato, esses resultados até apresentaram algum sucesso; no entanto, ao conhecimento atual, o benefício deles não tem compensado os seus próprios riscos. Estudos utilizando apenas o controle restrito do metabolismo com o objetivo de acabar com qualquer efeito decorrente de lipotoxicidade e de glicotoxicidade nas células beta (p. ex., com a infusão contínua de insulina via subcutânea, CSII) têm sido capazes de preservar de forma transitória a secreção da insulina, mas apenas por um período de alguns poucos meses, havendo então uma rápida regressão da descontinuidade do controle metabólico restrito.

Insulina regular ou de ação curta

O tratamento com insulina regular ou de ação curta (p. ex., Actrapid®, Humulina [Humulin]®) inicia a sua atividade depois de 30 a 60 minutos de quando injetada (via subcutânea), um pico variável de sua concentração após 2 a 4 horas, e a duração de seu efeito de, em média, 5 a 8 horas, contrastando com a duração de apenas alguns minutos quando o mesmo é administrado por via intravenosa. Essa diferença pode ser explicada devido à tendência do composto à hexamerização em solução.

A forma hexamérica da insulina regular deve dissociar em dímeros e monômeros para que haja absorção pela corrente sanguínea. Essa é uma taxa limitante para sua absorção e influencia seu perfil farmacocinético. Assim, para tratar picos de glicose pós-prandiais, a insulina regular tem que ser injetada 30 minutos antes de cada refeição para que sua ação coincida com o aumento da concentração de glicose.

Análogos da insulina

As descobertas tecnológicas mais recentes relacionadas com a insulina têm focado na produção e no *design* de seus análogos, cujos perfis farmacocinéticos são determinados por modificações em regiões da molécula de insulina que não se liga a receptores.

A insulina aspart (aspártica) (Novorapid®) é homóloga à insulina regular com a exceção de uma substituição simples (única) de um aspartato por uma prolina na posição B28 da cadeia B: ela é produzida pela tecnologia do DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de padaria). A insulina lispro (Humalog®) é idêntica à insulina humana normal, com exceção dos aminoácidos prolina e lisina das posições B28 e B29 que estão invertidos. Na insulina glulisina (Apidra®), a asparagina é substituída por uma lisina na posição B29. Como resultado dessas modificações nas sequências de aminoácido, os análogos rápidos de insulina (aspart, lispro e glulisina) têm menor tendência a formar hexâmeros, possibilitando rápidas absorção e ação (< 15 minutos), tornando possível que a sua injeção seja imediatamente antes, ou logo depois, das refeições. Nesses casos, existe um pico mais agudo, mais semelhante à primeira fase da secreção de insulina em estado não diabético, e uma curta duração de ação (3 a 5 horas), o que pode reduzir a incidência de hipoglicemia antes da próxima refeição a ser realizada.

Insulina de ação intermediária

A insulina isófana, também conhecida como insulina NPH (do inglês *neutral protamine Hagedorn*), é uma insulina de ação intermediária que consiste na combinação da insulina solúvel com a protramina-zinco-insulina. A protramina adia (prorroga) o início da ação e ainda prolonga o efeito da insolúvel solúvel. O início de seu efeito leva em torno de duas horas, e a duração

do mesmo é de 10 a 20 horas. A maioria dos pacientes precisa de duas injeções subcutâneas por dia para terem um controle adequado da glicemia. No entanto, a insulina isófana deixou de ser a favorita devido ao fato de ela aumentar os riscos de hipoglicemia noturna e a hiperglicemia de jejum.

Análogos da insulina pré-misturados

As insulinas pré-misturadas mais comumente prescritas são uma mistura de análogos de ação rápida e um complexo do análogo de insulina protramina (p. ex., Novomix 30®, que é composto de um complexo aspart-protamina, e da insulina aspart, em uma proporção de 70:30). Essa mistura é geralmente administrada duas vezes ao dia.

Análogos de insulina de ação prolongada

Análogos de insulina de ação prolongada (insulina glargina e insulina detemir) são produzidos por engenharia genética. O início de sua ação ocorre no período de 2 horas e apresenta duração longa de até 24 horas. Essas insulinas fornecem um perfil estacionário (controlado), com um pico mínimo, e são injetadas via subcutânea uma vez ao dia.

Na insulina glargina, a asparagina é substituída por uma glicina na posição 21 da cadeia α da molécula de insulina, e a porção carboxiterminal da cadeia beta é modificada pela adição de arginina. Essa insulina é liberada lentamente na circulação devido ao seu pH ácido, o que pode levar a sua precipitação se injetada de forma subcutânea. Na insulina detemir, a tirosina da posição B30 é perdida com a acilação na B29, o que resulta na ligação da lisina com uma cadeia de ácido graxo (ácido tetradecanoico). Com essas alterações, a insulina detemir forma hexâmeros e, por consequência, sofre uma dissociação lenta e tem uma ação duradoura.

Regimes de dose de insulina

Grande parte dos pacientes com diabetes do tipo 1 usa o regime de reposição de insulina que compreende a administração de diversas doses através de múltiplas injeções subcutâneas (três ou quatro injeções por dia) que fazem parte da insulina basal e prandial. A insulina é injetada subcutaneamente. Insulinas de curta duração (solúveis regulares ou análogos) atuam para controlar a concentração de glicose sanguínea prandial; insulinas de ação prolongada propiciam um contexto com concentração constante de insulina. Essa combinação de insulinas de curta e longa duração é chamada de regime de insulina basal bólus ou terapia de injeções múltiplas diárias. A maioria dos indivíduos toma a sua insulina de ação prolongada ao deitar para que a sua glicemia ao longo da noite seja ideal. Alguns pacientes aprenderam como deveriam ajustar as doses de insulina de acordo com a ingestão de carboidrato (no Reino Unido, aprende-se muito em cursos oferecidos pela DAFNE).

Uma alternativa é o regime de duas injeções por dia de insulinas pré-misturadas ou de misturas bifásicas de longa e curta duração na proporção de 75:25, 70:30 ou 50:50. Tais formas de administração são comumente usadas no diabetes tipo 2 e em pacientes com diabetes tipo 1 antes de eles passarem ao regime de insulina basal bólus. Alguns pacientes com diabetes tipo 1 preferem a insulina duas vezes ao dia ao regime de insulina basal bólus, particularmente aqueles que não gostam de injeções frequentes, mas esse regime não é adequado para aqueles cuja dieta e atividades tendem a ser diferentes de um dia para o outro, o que faz com que haja menor possibilidade de ajuste de dose em relação à ingestão de carboidrato, e um sério risco de hipoglicemia. Os compostos de ação prolongada podem não conferir bom controle glicêmico ao longo da noite, uma vez que diminuição do efeito da dose noturna anterior, diminuição da sensibilidade à insulina nas primeiras horas da manhã e aumento nos níveis de hormônio do crescimento e da concentração de cortisol podem contribuir para o incremento do risco de hiperglicemia matinal (fenômeno denominado de “aurora/amanhecer”). As preparações pré-misturadas de insulina não são, no entanto, recomendadas para tratamentos de longa duração no diabetes do tipo 1, e a maioria dos pacientes é eventualmente recomendada a modificar seu tratamento para o regime de insulina *bolus* para um controle glicêmico ideal. O mérito relativo e as desvantagens desses dois métodos, bem como a comparação com a infusão subcutânea de insulina, estão resumidos na [Tabela 16.1](#).

TABELA 16.1 Comparação de diferentes regimes de tratamento de insulina.

	Insulina mista 2 vezes por dia	Regime basal-bólus	Infusão constante subcutânea de insulina (ICSI)
Controle glicêmico	Alguns pacientes alcançam excelentes resultados, mas, em geral, o método é inferior ao regime de insulina basal-bólus e a maioria dos pacientes adultos com diabetes tipo 1, necessitando de um bom controle glicêmico, deve provavelmente utilizar um método alternativo	Potencialidade para um bom controle na maioria dos indivíduos. Pouca evidência de que ele seja sistematicamente menos eficaz que ICSI	Potencialidade para providenciar o melhor controle possível, mas requer que o indivíduo seja consideravelmente treinado e experiente. Pode não ser adequado para os pacientes com o controle totalmente irregular. Alto custo (tanto o

custo unitário como os descartáveis)

A maior flexibilidade possível.

Depende das doses utilizadas e do grau de controle que se busca. Um erro do usuário pode levar à hipoglicemia

Sem injeções (cânula abdominal deixada no lugar por 24 a 48 h), mas o local da agulha pode ficar irritável/doloroso. Infecções no local de inserção são incomuns, mas muito desagradáveis

Programação complexa é possível (p. ex., regimes diferentes para dias de trabalho e fins de semana). Em geral, 50% da insulina diária total é dada como insulina basal, 1 a 2 unidades/h durante o dia e 0,5 unidades/h durante a noite, aumentando para coincidir com o fenômeno da aurora com os 50% restantes dados como bólus nas refeições dependendo do período, do tamanho, do conteúdo e do índice glicêmico da refeição a ser ingerida. Taxas basais podem variar de acordo com outras atividades; por exemplo, exercício, doença

Risco de cetoacidose associada à falha mecânica (p. ex., cessação da bomba, queda de agulhas, bloqueio) que se torna um problema diminuto com avanços no *design* e no sistema de alarmes

Flexibilidade ao se alimentar
Hipoglicemia durante a metade do período da manhã pode ser um problema específico quando não há feito um lanche. Mais adequado para aqueles cuja dieta e estilos de vida são semelhantes no dia a dia

Dose de insulina basal geralmente suficiente para evitar cetoacidose se uma refeição e a sua insulina associada são perdidas. As correções adicionais das doses podem ser administradas se a glicose sanguínea antes das refeições estiver elevada. Dose adicional pode ser administrada para cobrir uma refeição não marcada; por exemplo, um lanche, sorvete.

Depende das doses utilizadas e do grau de controle que se pretende. Há algumas evidências de que os análogos da insulina mantêm/melhoram o controle glicêmico com redução da hipoglicemia

Risco de hipoglicemia
Risco específico caso o almoço atrasar ou for pequeno. Risco se a dose for ajustada, por exemplo, para cobrir uma grande refeição sem considerar o efeito que isso terá sobre a longevidade da insulina na mistura. O componente de insulina de ação prolongada utilizado no início da noite, em vez de antes de ir dormir, pode levar à hiperglicemia na manhã seguinte (efeito aurora) e o aumento na dose pode ocasionar hipoglicemia; no início da noite, o pico de ação (6 a 8 h) pode ocorrer depois da secreção máxima do hormônio de crescimento no início do sono profundo

Número de injeções
O mais baixo possível para o diabetes tipo 1 (dois por dia)

Mais injeções (4 a 5, dependendo se uma única dose de insulina de ação prolongada atingir cobertura adequada por 24 h)

Princípio da dosagem titulada
Titular doses pela manhã para evitar o aumento de glicose sanguínea às refeições, e a noite para evitar o aumento de glicose no sangue antes do café da manhã. Difícil de adaptar a uma refeição ou a uma situação específica (p. ex., exercício), já que o ajuste independente de cada insulina não é possível (o uso de diferentes misturas em diferentes períodos é teoricamente possível, mas raramente feito). Pode ser particularmente adequado para pacientes que preferem não titular, eles mesmos, a insulina, e para aqueles que apresentam pequena variação do estilo de vida de dia para dia. Considere alterar a mistura se for necessário providenciar mais ou menos insulina solúvel, com base em medições de glicose no sangue 2 h após o café da manhã e o jantar. O regime básico pode ser adaptado (p. ex., suplementando com insulina solúvel na hora do almoço)

Titular insulina basal para a concentração de glicose no sangue no jejum (especialmente antes do café da manhã), e insulina-bólus para resultados pós-prandiais de 2 h para cada refeição. Pode ser aplicada a contagem de carboidratos (p. ex., o ajuste de dose para uma alimentação normal responsável [DAFNE]), observando que doses maiores podem ser necessárias para o mesmo efeito na parte da manhã do que a noite. Doses de correção podem ser aplicadas de acordo com a concentração de glicose no sangue antes das refeições, caso esteja preparado para testar ao menos três vezes ao dia. O regime/esquema básico pode ser adaptado, por exemplo, usando uma mistura de insulina com café da manhã para evitar a necessidade de uma injeção no almoço. O tipo de cada insulina pode ser adaptado à necessidade; por exemplo, Actrapid® vs. NovoRapid®, dependendo do intervalo entre as refeições e dos valores sanguíneos de glicose no período da próxima refeição após a titulação ótima de insulina basal

Outros
Difícil de ser usada quando os indivíduos estiverem doentes: risco de cetoacidose

Menor risco de cetoacidose, já que os pacientes podem aplicar a insulina de curta duração a cada 4 a 6 horas, quando doentes, para regular a glicose no sangue, observando que a dose diária total nesses casos pode ser aumentada

Infusão subcutânea contínua de insulina

Bombas de infusão subcutânea contínua de insulina (bombas de insulina) são dispositivos portáteis que liberam uma infusão subcutânea contínua de insulina de curta duração em uma taxa específica. A bomba é movida à bateria e dispõe de um reservatório de aproximadamente 3 mL, que está ligado a uma seringa. O êmbolo da seringa impulsiona a insulina para uma cânula, e esta, por sua vez, está inserida subcutaneamente na parede abdominal. A cânula é reposicionada a cada 1 ou 2 dias para evitar infecção de pele. Além da infusão contínua basal, o paciente pode autoadministrar uma dose extra às refeições por suplantando a glicemia pós-prandial.

Uma das grandes vantagens da bomba é possibilitar que a taxa de insulina basal seja constante, e ela pode ser personalizada para cada indivíduo, o que permite maior flexibilidade no que diz respeito aos horários das refeições, visto que a taxa basal de insulina pode ser suplementada com uma dose de correção de acordo com a quantidade de carboidrato consumida. Estudos mostraram melhora do controle dos níveis glicêmicos em utilizadores da bomba. Contudo, no caso de falha da bomba, há o risco de ocorrer a cetoacidose diabética.

Indicações clínicas para a terapia com bombas incluem baixa porcentagem de controle glicêmico apesar de altos níveis no seu próprio controle, impedindo a hipoglicemia em regimes de múltiplas injeções diárias, hipoglicemias não previsíveis

recorrentes, especialmente em pacientes com o fenômeno da aurora (amanhecer) severo ou em mulheres grávidas sem um controle glicêmico adequado com insulina subcutânea. Antes de cada paciente iniciar a terapia de bomba de insulina, eles devem participar de um curso educacional para compreender o funcionamento da bomba. Eles devem estar motivados de maneira suficiente para usar essas bombas, além de ter o compromisso de medir a glicemia sanguínea regularmente, ir às clínicas das bombas e aderir a contagem de carboidratos; assim, eles serão capazes de lidarem com a bomba de forma eficiente. Uma relação próxima com a equipe das bombas diabéticas é essencial para o sucesso dessa forma de terapia.

É importante mencionar que, no momento em que se decidir o tipo de regime/tratamento a ser utilizado, é necessário considerar cuidadosamente cada circunstância e o aspecto de cada paciente em vista de diferentes necessidades, objetivos e capacidades e disponibilidade de apoio. Um fator relevante a ser frisado é o risco de hipoglicemia que vem em conjunto com a terapia de insulina. Deve haver um balanço entre obter o controle ótimo de glicemia e, ao mesmo tempo, assegurar ao paciente segurança em termos de risco de hipoglicemia quando decidir a insulina e a terapia que deverão ser seguidas.

Administração de insulina

Os locais recomendados para as injeções de insulina incluem abdome, lado externo superior da coxa (culotes), parte superior e externa do braço e nádegas. É importante evitar injetar insulina intramuscularmente. Esse fato geralmente ocorre nos membros de indivíduos mais magros ou crianças, e pode influenciar a absorção de insulina e, então, modificar o perfil da glicose sanguínea.

Como resultado da ação trófica da insulina, um acúmulo de gordura, denominado lipo-hipertrofia, pode ocorrer nos locais em que se faz a aplicação repetida das injeções de insulina. A própria lipo-hipertrofia pode afetar a absorção da insulina, causando problemas como hipoglicemia, mas pode ser evitada alterando-se os lugares de aplicação das injeções. Os locais de injeção devem ser inspecionados quando os pacientes fazem o seu controle do diabetes.

Controle da glicemia no diabetes tipo 2

Quando o diabetes tipo 2 é diagnosticado, modificações no estilo de vida devem ser inicialmente recomendadas; a administração de metformina deve ser iniciada e realizada conjuntamente com as modificações no estilo de vida, caso os níveis de HbA1c não alcancem os valores desejados após 3 meses. Se o controle da glicemia permanecer irregular depois de 3 a 6 meses, podem ser inseridos outros agentes orais, ou o peptídeo denominado GLP-1, peptídeo 1 semelhante ao glucagon (do inglês, *glucagon-like peptide 1*), que é agonista do receptor de glucagon, ou até mesmo insulina. Alguns pacientes com hiperglicemia acentuada podem iniciar a terapia com insulina já no momento do diagnóstico, caso seja considerado que agentes não insulínicos não fornecerão o controle de glicose adequado.

Metformina

A metformina pertence a classes de substâncias denominadas de biguanida, que agem reduzindo a resistência da insulina e, portanto, melhoram a sensibilidade à mesma. Metformina é a única biguanida que ainda está disponível. Existe uma regra bem estabelecida para o tratamento do diabetes tipo 2 que é a combinação da dieta e com intervenções no estilo de vida. O ensaio clínico UKPDS demonstrou que pacientes obesos tratados com metformina tiveram redução de infarto do miocárdio (em 6%), derrame (em 3%) e mortalidade (em 7%). Esses efeitos foram independentes da melhora do controle glicêmico.

A metformina apresenta a clara vantagem sobre muitas outras substâncias em melhorar o controle do índice glicêmico sem causar ganho de peso; não causa hipoglicemia e pode até levar a uma perda de peso por diminuir o apetite. Devido a isso, costuma ser prescrita como tratamento de primeira escolha para pacientes com sobrepeso. Muitas das características adversas da síndrome metabólica, incluindo o aumento da concentração circulante de ácidos graxos não esterificados (do inglês, *non-esterified fatty acids* – NEFAs), triglicerídeos e inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (do inglês, *plasminogen activating inhibitor-1* – PAI-1), são melhoradas por metformina. A metformina tem um efeito sobre a glicose sanguínea que é aditiva e amplamente equivalente à monoterapia de sulfonilureia. No diabetes do tipo 2, metformina pode ser utilizada como monoterapia ou em combinação com insulina, sulfonilureia, inibidores da dipeptidil peptidase tipo IV (DPP-4), análogo de GLP-1 ou tiazolidinediona. No diabetes do tipo 1, é, às vezes, usada em conjunto com insulina em adultos obesos, embora essa aplicação não seja atualmente permitida. A metformina também pode ser considerada para pacientes que não estão com sobrepeso.

A metformina apresenta papel útil na prevenção do diabetes; 31% da redução relativa da progressão do diabetes foi observada no estudo controle utilizando placebos do Diabetes Prevention Programme (DPP), em que foi observado um efeito maior em jovens e em indivíduos mais obesos. A metformina também tem um possível papel no tratamento da síndrome do

ovário policístico (do inglês, *polycystic ovary syndrome* – PCOS) sozinho ou em combinação com fármacos que atuam no metabolismo dos esteroides sexuais, particularmente naqueles pacientes que também são intolerantes à glicose.

Mecanismo de ação

A metformina diminui a gluconeogênese hepática e a liberação de glicose, além de melhorar a captação de glicose periférica e a sua utilização em tecidos sensíveis à insulina como músculos e tecido adiposo; ela pode ainda reduzir o transporte de glicose intestinal. A sua ação depende da presença da função adequada das células beta e, portanto, de insulina circulante. O exato mecanismo de ação da metformina não está claro, mas ela pode atuar através da ativação de proteínas quinases intracelulares ativadas por AMP.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação rara, mas séria, que pode ocorrer enquanto está sendo administrada a metformina. A acidose láctica foi mais frequentemente reportada com fenformina, outra biguanida que foi subsequentemente retirada na maioria dos países em 1977, após 306 casos serem reportados. Enquanto a excreção de fenformina conta com a hidroxilação hepática (farmacogeneticamente deficiente em aproximadamente 10% dos caucasianos), a metformina é sujeitada à secreção renal tubular e a sua excreção depende somente da função renal.

A acidose láctica apresenta sintomas não específicos, tais como letargia, vômitos, náuseas, alteração dos níveis de consciência e dor abdominal. Características bioquímicas da acidose láctica estão relacionadas com elevado hiato aniônico, ou intervalo aniônico, da acidose metabólica, com alta concentração de lactato no sangue. Parece não haver uma correlação direta entre a concentração sanguínea de metformina e lactato, e a maioria dos casos de acidose láctica ocorreu nas comorbidades mais frequentes (Tabela 16.2). Incluem condições associadas a aumento da formação de lactato (p. ex., disfunção cardíaca, doença pulmonar), reduzido metabolismo de lactato (p. ex., deficiência hepática) e diminuição da excreção de metformina e lactato (p. ex. falência renal).

TABELA 16.2 Cuidados e contraindicações para o uso de metformina.

Cuidados ou contraindicações	Fatores
Idade avançada	Insuficiência renal e de outros órgãos
Hipóxia tecidual	Aumento da produção de lactato através de glicólise anaeróbica, reduzida gluconeogênese
Doença pulmonar	Aumento da produção de lactato por hipoxemia tecidual e glicólise anaeróbica
Falência hepática e etanol	Depuração de lactato reduzida através da inibição da gluconeogênese
Meio de contraste radiológico iodado	Risco de lesão renal aguda, competição para a secreção tubular renal
Insuficiência cardíaca	Aumento da produção de lactato por meio de uma entrega reduzida de oxigênio aos tecidos
Estado de choque, desidratação severa	Aumento da produção de lactato por meio de uma entrega reduzida de oxigênio aos tecidos
Doença microvascular avançada	Risco de doença renal crônica
Infecção severa	Aumento da produção de lactato
Substâncias que influenciam a secreção tubular de metformina	Meios de contraste, cimetidina, digoxina, outros
Diabetes tipo 2	Distúrbios da microcirculação, doença vascular periférica, aumento da incidência de doenças cardíaca e renal, atividade reduzida da piruvato desidrogenase na resistência à insulina, favorecendo o metabolismo anaeróbico

Existe um acréscimo do risco de acidose láctica em pacientes tratados com metformina que receberam meio de contraste radiológico. Isso pode ser evitado suspendendo a metformina por alguns dias antes e depois da intenção da realização do procedimento.

Uma revisão sistemática demonstrou que não há evidências em ensaios prospectivos comparativos ou de coorte observacionais de que a metformina esteja associada a incremento do risco de acidose láctica, ou com a adição da concentração plasmática de lactato, quando comparada com outros tratamentos anti-hiperglicemiantes se prescrito como permitido. Pacientes com disfunções cardíaca, renal ou hepática significantes não devem receber metformina. Como a metformina é excretada por via renal, existe um risco crescente de seu acúmulo em doenças renais agudas ou crônicas, resultando no aumento do risco de acidose láctica. É recomendado pela NICE que a prescrição de metformina seja revisada em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG, do inglês, *glomerular filtration rate* – GFR) < 45 mL/min/1,73 m² e evitada naqueles com TFG < 30 mL/min/1,73 m². Alguns médicos recomendam que a metformina não seja usada caso a concentração plasmática de creatinina nos pacientes esteja aumentada em qualquer nível; outros argumentam que as regras devem ser progressivamente mais ajustadas, com uma não redução na incidência da acidose láctica, que tem sido sempre muito baixo ao

longo da história da utilização da metformina. Embora alguns questionários sugiram evitar metformina quando a concentração de creatinina no plasma estiver elevada em relação a alguns limites, a disfunção cardíaca é provavelmente a mais importante, mas a contraindicação menos reconhecida para o seu uso.

Outros efeitos indesejáveis da metformina

Os principais efeitos secundários da metformina incluem problemas gastrintestinais, tais como náuseas, desconforto abdominal, diarreia e sabor metálico. Muitos pacientes irão vivenciar esses sintomas posteriormente ao início do tratamento com metformina, mas eles acabarão desenvolvendo tolerância. Esses efeitos secundários são geralmente dependentes da dose, e podem ser minimizados ao iniciar a administração com doses baixas e, em seguida, lentamente, titulando a dose para cima, ou usando uma preparação de liberação lenta. Aproximadamente 80% dos benefícios totais de metformina são observados com doses de cerca de 1,5 g/dia, o que é próximo da dose mediana tolerada. Metformina induz má absorção da vitamina B12 e de folato, mas é raramente clinicamente significativa.

As sulfonilureias (e secretagogos de insulina)

Os derivados de sulfonilureias (sulfonilureia) de primeira geração foram utilizados pela primeira vez para tratar o diabetes na década de 1950, após a observação, em 1942, de que certos antibióticos sulfonamidas poderiam provocar hipoglicemia grave em pacientes tratados para a febre tifoide. Eles agem como secretagogos de insulina, reduzindo as concentrações de glicose no sangue devido ao aumento da primeira fase da secreção de insulina imediatamente disponível (reserva) a partir de células beta. Ao contrário da liberação de insulina estimulada por glicose, há pouco efeito direto sobre a produção de insulina. Sulfonilureias de primeira geração, como a clorpropamida, foram cercadas de efeitos indesejados incluindo a síndrome nefrogênica de antidiurese inadequada (do inglês, *syndrome of inappropriate antidiuresis* – SIADH) e rubor. Essas drogas têm sido largamente substituídas por drogas de segunda e terceira gerações, mais potentes e de curta duração (p. ex., gliclazida), e que não apresentam esses efeitos indesejados.

Mecanismos de ação

Central para a secreção de insulina a partir dos grânulos secretores (mas não o único mecanismo envolvido) é o fechamento do canal de entrada de potássio (K^+) sensível a ATP, K_{ATP} , de 140 kDa.”. Nas células beta, este canal é um poro formado de unidades hetero-octâmeras (KIR 6,2) em conjunto com a proteína cassete regulatória ligadora de ATP (ABC), o receptor de sulfonilureia 1 (SUR-1). A subunidade regulatória, SUR-1, contém 13-17 domínios transmembrânicos com um grande número de possíveis sítios de fosforilação da proteína quinase A ou C, em conjunto com um número de sítios de ligação distintos para outras moléculas (incluindo os locais A e B nos quais as sulfonilureias e outros compostos exógenos se ligam, como discutido a seguir). A existência ou a natureza do ligante endógeno em locais de ligação de sulfonilureia não é clara. O fechamento dos canais K_{ATP} despolariza a membrana plasmática, causando um rápido influxo de íons cálcio através de canais de cálcio dependentes da voltagem. O aumento resultante da concentração de cálcio citosólico livre ionizado ($[Ca^{2+}]_i$) desencadeia o tráfego dos grânulos de secreção do citoesqueleto para a membrana plasmática e a liberação de insulina pelo processo de exocitose. A amplificação do sinal gerado pelo fechamento de K_{ATP} ocorre através de inúmeros mecanismos incompletamente compreendidos, incluindo a mobilização direta de cálcio das reservas intracelulares (p. ex., a ação dos análogos do GLP-1). Os efeitos da abertura do canal K_{ATP} são terminados pela saída de K^+ através dos canais de K^+ voltagem dependente.

O principal mecanismo de ação dos fármacos sulfonilureia é o fechamento do canal K_{ATP} pela ligação aos sítios A e B no SUR-1. Por outro lado, o diazóxido, usado no tratamento de certas condições hiperinsulinêmicas, é um potente abridor de canais K_{ATP} , e diuréticos tiazida também abrem os canais de K_{ATP} de células beta (causando comprometimento da tolerância à glicose).

Efeitos adversos das sulfonilureias

Por muitos anos houve a preocupação de que as sulfonilureias poderiam causar efeitos cardiovasculares danosos (principalmente arritmias). Tal fato emergiu, primeiramente, com relação à tolbutamina (do *University Group Diabetes Programme* – UGD_P). A ação das sulfonilureias nos canais K_{ATP} cardíacos sugere um mecanismo plausível para efeitos cardíacos adversos.

Apesar dessas preocupações teóricas predominantes, a análise de dados da UKPDS não apoiou a sugestão dos efeitos adversos cardiovasculares das sulfonilureias. No momento, e de acordo com os resultados do ensaio *Diabetes Mellitus Insulin–Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI), muitos médicos concordariam que a descontinuidade de sulfonilureias e a substituição por uma infusão de insulina seriam provavelmente indicadas no que diz respeito à síndrome

coronariana aguda. Alguns iriam ainda indicar o uso de agentes seletivos (como nateglinida ou glimepirida) em pacientes cardíacos, na dependência de dados conclusivos.

Outros efeitos indesejados das sulfonilureias

Efeitos adversos das sulfonilureias incluem hipoglicemia (particularmente em pacientes idosos tratados com agentes de ação prolongada e em casos de falência renal/hepática), reações imunológicas sérias (síndrome de Stevens-Johnson e outras erupções na pele), discrasia da medula óssea, hepatite, ganho de peso (em geral, de 1 a 3 kg) e o aparecimento de porfiria aguda. Contraindicações da utilização dessas drogas incluem diabetes tipo 1, gravidez, lactação e insuficiências significativas renais e hepáticas.

Hipoglicemia devido à superdosagem inadvertida ou deliberada de sulfonilureia requer o cuidado imediato e agressivo. A primeira opção de tratamento é o uso de bólus de 50% de glicose seguido de infusão contínua de 10 ou 20% de glicose. Se a glicose sanguínea não for mantida em níveis seguros com apenas esse tratamento, hidrocortisona, glucagon ou octreotida podem ser administrados.

Indicações e uso clínico

Sulfonilureia e drogas derivadas são usadas para tratar pacientes com diabetes tipo 2 com reserva adequada de insulina, mas nos quais modificações no estilo de vida e na dieta foram insuficientes para controlar a hiperglicemia. As doses são tituladas para as respostas de glicose sanguínea e HbA1c; a ineficiência primária em melhorar ambos os parâmetros pode indicar uma deficiência avançada das células beta. Pelo fato de existir tendência de as sulfonilureias promoverem aumento de peso, elas são usadas como primeira opção em pacientes não obesos, mas podem ser adicionadas à metformina, tiazolidinedionas, ou ambos, em pacientes com sobrepeso e com falência secundária desses agentes. A terapia insulínica pode ser adicionada se e quando necessário. O ganho de peso com repaglinida e nateglinida (ver a seguir) pode ser menor do que com sulfonilureia convencional, e a hipoglicemia severa pode ser também menos comum.

A proporção de qual hiperglicemia contribui mais para as complicações diabéticas, a pós-prandial ou a de jejum, continua sendo o foco de uma considerável discussão. No entanto, devido a sua capacidade em aumentar a liberação de insulina estimulada por glicose (ao contrário da liberação de insulina basal), meglitinidas podem ser úteis quando a hiperglicemia pós-prandial em pacientes com diabetes tipo 2 é o problema clínico dominante.

Meglitinidas

Repaglinida e nateglinida são reguladores pós-prandiais de glicose e formam a classe de drogas meglitinidas. Elas são indicadas no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 que apresentem baixo controle glicêmico com adequação da dieta ou com uso de metformina. Esses agentes são de ação rápida e atuam aumentando a secreção de insulina pelo fechamento dos canais de K_{ATP} das membranas das células beta por ligação a um receptor diferente daquele das sulfonilureias. A repaglinida se liga ao sítio B da SUR-1 e a nateglinida se liga ao sítio A. As meglitinidas são utilizadas em pacientes como monoterapia (apenas repaglinida) ou em combinação com metformina (repaglinida e nateglinida). Devido a sua ação rápida e de curta duração, esses agentes são administrados entre 15 a 30 minutos antes de cada refeição para proporcionar o controle da glicemia pós-prandial. Como a repaglinida e a nateglinida são rapidamente metabolizadas no fígado e excretadas na bÍlis, elas não podem ser utilizadas por pacientes com deficiências hepáticas.

Efeitos adversos das meglitinidas

A hipoglicemia é um efeito adverso comum. Outras reações incluem efeitos gastrointestinais como dor abdominal, diarreia, constipação, náuseas e vômito; pode ocorrer resposta à hipersensibilidade, tais como prurido, vermelhidão e urticária.

Análogos do receptor ativado por proliferador de peroxissoma γ

Tiazolidinedionas foram originalmente desenvolvidos como ligantes da família dos receptores órfãos ativados por proliferador de peroxissoma (do inglês, *peroxisome proliferator-activated receptor* – PPAR α , PPAR γ e PPAR δ). Os ativadores endógenos dos receptores PPAR nucleares são ácidos graxos e eicosanoides derivados dos ácidos graxos, e sabe-se que as ações dos grupos de fibratos dos agentes hipolipidérmicos ou hipolipemiantes são mediadas por receptores PPAR α . A ativação de PPARs leva à formação de heterodímeros com o receptor de retinoide X (RXR), ligado ao seu próprio ligante endógeno, ácido retinoico. Esses dímeros PPAR-RXR se ligam a sequências gênicas regulatórias específicas, elemento responsivo do proliferador de peroxissoma (PPREs) (do inglês, *peroxisome proliferator response elements*), modulando a transcrição de diversos genes-alvos (>40).

Tiazolidinedionas são sensibilizadores da insulina, que atuam como ligantes nos receptores PPAR γ , que regulam a expressão e a transcrição do GLUT-4, da lipase lipoproteica, da proteína transportadora de ácido graxo e da ácido graxo CoA sintase. Os receptores nucleares PPAR γ são encontrados no tecido adiposo e também no fígado e no músculo. A ativação deles leva à melhora da resposta à insulina devido a uma maior captação de glicose e lipogênese através da regulação da expressão de adipocinas ou adipocitocinas do tecido adipócito.

As troglitazonas, os primeiros desses compostos a serem introduzidos, foram retiradas após casos de idiossincrasia hepática com resultante insuficiência hepática aguda. No momento, a única tiazolidinediona em uso clínico é a pioglitazona. A outra droga dessa classe, a rosiglitazona, foi relacionada com um aumento do risco de disfunções cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio e falência cardíaca, além de fraturas ósseas. O seu uso não é mais recomendado.

Mecanismo de ação

Tem sido sugerido que os efeitos sensíveis à insulina dos agonistas de PPAR γ são quase exclusivamente um resultado do mecanismo de resistência aos ácidos graxos, devido ao seu efeito no tecido adiposo, em vez de sua ação direta no pâncreas, fígado ou em tecidos periféricos sensíveis à insulina. Isso se deve porque os receptores de PPAR γ são expressos principalmente nos tecidos adiposos, com apenas uma baixa expressão em outros tecidos sensíveis à insulina. Tiazolidinedionas, atuando via PPAR γ , aumentam a captação de ácidos graxos livres nos tecidos adiposos (em aproximadamente 60%) e também aumentam a oxidação dos ácidos graxos no fígado, coração, rim e músculo esquelético. Esses efeitos no tecido adiposo ocorrem pela alteração da expressão gênica dos adipócitos, pela diferenciação pré-adipócita e pela distribuição de gordura (favorecendo a redistribuição dos depósitos centrais para os subcutâneos). Por essa ação, a captação de NEFA é reduzida (em aproximadamente 40%), aumentando a sensibilidade do fígado à insulina e concedendo a esses agentes um papel importante no tratamento de esteatose hepática. No entanto, as tiazolidinedionas apresentam diversas funções, e não está ainda estabelecido que o “roubo dos ácidos graxos” é o seu principal mecanismo de ação.

Os receptores ativados por proliferador de peroxissoma α (PPAR α) é expresso em tecidos que metabolizam extensivamente os ácidos graxos, tais como fígado, rim, coração e músculo. A sua ativação aumenta a concentração plasmática de colesterol-HDL devido à indução transcripcional das apolipoproteínas HDL, apoA-I e apoA-II (ver [Cap. 37](#)). As concentrações de triglicerídeos são reduzidas devido à diminuição da produção da apoC-III hepática e aumento da expressão da lipase lipoproteica. A distribuição das subclasses das lipoproteínas de baixa densidade é redirecionada para as espécies maiores por mudanças na composição e interação nas lipoproteínas. Combinação de agonistas de PPAR α/γ tem sido desenvolvida na esperança de que um único comprimido possa ser benéfico para ambos os perfis lipídicos e glicêmicos do diabetes tipo 2.

Pioglitazona pode ser administrada sozinha ou em combinação com metformina ou sulfonilureia, ou com ambas, como uma “terapia tripla”. Enquanto isso pode adiar a necessidade de alguns pacientes à insulina, o cenário comum é que a reserva pancreática esteja falhando e que um adiamento no tratamento com insulina seja potencialmente perigoso. A pioglitazona é também permitida a ser prescrita no Reino Unido com insulina quando a metformina não pode ser usada. O efeito máximo da pioglitazona leva de 4 a 12 semanas para se desenvolver, e pacientes podem vivenciar a deteriorização do controle glicêmico durante esse período se houver mudança a partir de outro agente. Pioglitazona é também algumas vezes utilizada como tratamento para a esteatose hepática (indicação não permitida). Esse uso, contudo, deveria ser cuidadosamente considerado em cada paciente por conta dos riscos associados.

Efeitos adversos

Como a pioglitazona pode levar à retenção líquida, ela é contraindicada em pacientes com disfunção cardíaca; esse risco pode ser aumentado quando seu uso é em combinação com a insulina. A utilização de pioglitazona está ainda associada a um pequeno risco de câncer da bexiga e, portanto, não é recomendada em pacientes com histórico desse tipo de câncer ou com hematúria não investigada, e deve ser prescrita com cautela nos mais idosos, visto que o risco de câncer da bexiga aumenta com a idade.

As contraindicações para a administração de pioglitazona também incluem insuficiência renal severa, gravidez, amamentação e disfunção hepática, com a possibilidade de esta surgir da esteatose hepática. O receio da eventual possibilidade de danos hepáticos requer o monitoramento da atividade da aminotransferase plasmática a cada 2 meses ao longo do primeiro ano após o início do tratamento. O ganho de peso de 1 a 4 kg é previsível devido ao seu mecanismo de ação, mas a possibilidade deste em interferir na sensibilidade à insulina é mais que compensada devido à redistribuição favorável do tecido adiposo. A retenção líquida pode causar anemia dilucional moderada (hemoglobina tipicamente abaixo de 10 a 20 g/L) e edema do tornozelo (em 5 a 10% dos indivíduos, em especial quando utilizado em combinação com a insulina).

Análogo do peptídeo 1 semelhante ao glucagon

Proglucagon é o produto do gene glucagon, que sofre clivagem pós-traducional nas células α pancreáticas para formar o glucagon, e nas células L do intestino delgado para formar o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), que é produzido em resposta aos alimentos no trato gastrointestinal. O peptídeo insulínico glicodependente (GIP) é secretado pelas células K no duodeno. O efeito da incretina ocorre quando o estímulo glicêmico oral, na forma de consumo alimentar, estimula a secreção de insulina. Ele é mediado pela secreção gastrointestinal de incretina GLP-1 e GIP, que estimula a síntese e secreção de insulina. Além disso, a GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal e reduz o consumo alimentar através da promoção da saciedade.

A resposta da incretina está reduzida no diabetes tipo 2 e os análogos de incretina (chamados de miméticos de incretina) têm sido desenvolvidos para o uso em seu tratamento. A GLP-1 humana tem um período curto de meia-vida devido à degradação de sua região N-terminal pela DPP-4 e, portanto, análogos sintéticos de GLP-1 (exenatida e liraglutida) têm sido desenvolvidos, e compartilham os efeitos de GLP-1 muito embora sejam resistentes a DPP-4.

Mecanismo de ação

Dentre as ações da GLP-1, estão maior secreção de insulina resultante de qualquer estímulo glicêmico, diminuição da taxa de esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal, aumento da saciedade e redução da secreção de glucagon. O GLP-1 possui também efeito trófico nas células beta, estimulando a diferenciação e a proliferação das células progenitoras do epitélio do ducto pancreático, e inibindo a apoptose das células beta. Tanto o glucagon quanto a GLP-1 estimulam a secreção de insulina pelo incremento da concentração do cálcio citosólico por mecanismos distintos daqueles envolvendo os canais K_{ATP} das células beta. A ligação ao receptor aumenta a geração de AMP cíclico, que impede o sequestro do cálcio para as organelas intracelulares seguida do fechamento dos canais de K_{ATP} induzido por glicose. A GLP-1 endógena tem um período de meia-vida curto (1 a 2 minutos) e, portanto, não é uma terapia prática.

Exenatida é um análogo sintético a 39 aminoácidos do peptídeo exendina-4 que foi achada na saliva do lagarto Monstro-de-Gila (*Heloderma suspectum*). Requer a injeção subcutânea de duas vezes ao dia. Mais recentemente, uma preparação de exenatida foi aprovada para que apenas seja administrada 1 vez ao dia. A liraglutida contém uma ação de duração mais prolongada quando comparada com a exenatida devido a sua grande resistência à inibição por DPP-4.

Esses agentes são utilizados em pacientes com diabetes do tipo 2 que apresentam controle de glicemia inadequado com um ou dois agentes orais, a quem é intolerante a outros agentes orais, ou em quem a utilização de outros agentes orais é contraindicado. A utilização deles é preferencialmente reservada a pacientes com índice de massa corpórea (IMC) $> 35 \text{ kg/m}^2$ ou quando o IMC é $< 35 \text{ kg/m}^2$, e a terapia com insulina não é apropriada por razões de trabalho devido ao risco de hipoglicemia, ou quando a perda de peso é desejável. Recentemente, ambas a liraglutida e a exenatida têm demonstrado efeitos benéficos quando são administradas em combinação com a insulina, visto que elas podem ajudar na diminuição das doses da própria insulina e na perda de peso.

Efeitos adversos

Os principais efeitos colaterais que limitam a tolerabilidade dos análogos da GLP-1 são problemas gastrointestinais como náuseas, diarreia, vômitos e distensão abdominal e reações nos lugares de injeção. A hipoglicemia também é possível quando eles são usados em combinação com sulfonilureia ou insulina. Falência renal tem sido também reportada com o uso de exenatida. Também têm sido relatados casos de pancreatite e isso pode, contudo, ser considerado um risco em pacientes que utilizam os análogos de GLP-1 e que apresentam dores abdominais. A liraglutida não deve ser utilizada em pacientes com carcinoma medular da tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2 devido à potencial estimulação das células tipo C da tireoide, como observado em estudos com roedores.

Inibidores da dipeptidil peptidase tipo IV

As incretinas GLP-1 e a GIP são metabolizadas pela clivagem na porção N-terminal pela dipeptidil peptidase tipo IV (DPP-4), uma enzima que é ubiquamente expressa. Inibindo a atividade da DPP-4, há o aumento do período de meia-vida, assim como da concentração circulante das incretinas estimulando, conseqüentemente, a secreção de insulina e inibindo a liberação de glucagon. Estão incluídas como membros da classe dos inibidores de DPP-4 as seguintes drogas: sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e vidagliptina. Todas elas podem ser usadas em monoterapias ou em combinação com metformina, sulfonilureia ou pioglitazona em pacientes que falharam no seu controle glicêmico utilizando monoterapia; alguns podem ser usados em combinação com a insulina.

Efeitos adversos dos inibidores de DPP-4

Os inibidores de DPP-4 não causam aumento ou diminuição do peso. A hipoglicemia é incomum, mas pode ocorrer quando eles são administrados com sulfonilureia ou insulina. Outros efeitos adversos incluem infecções do trato respiratório superior, dores de cabeça e nasofaringites. Resultados de ensaios clínicos cardiovasculares em andamento não mostraram redução significativa dos riscos cardiovasculares, mas esses dados ainda não são conclusivos.

Inibidores alfa-glicosidases

Essa classe de fármacos (acarbose, miglitol) inibe as enzimas α -glicosidases responsáveis por quebrar (degradar) os carboidratos em monossacarídeos na barreira do intestino. Por retardar a quebra de carboidrato no intestino delgado, a absorção prandial de glicose é reduzida, resultando na melhora do controle da concentração de glicemia no período pós-prandial. Contudo, a utilização dessas drogas é limitada pela intolerância aos efeitos gastrintestinais causados por carboidratos não digeridos nessa porção do intestino resultando, em particular, em excesso de flatulência e diarreia. Os sintomas gastrintestinais desencorajam, entretanto, o consumo excessivo de carboidratos. A hipoglicemia pode ocorrer em associação ao uso de insulina e sulfonilureia.

Inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2)

Essa nova classe de drogas inclui a depagliflozina e a canagliflozina. Esses agentes bloqueiam a reabsorção de glicose pelo transportador SGLT2 (do inglês, *sodium-glucose co-transporter 2*) nos túbulos renais proximais, resultando em 70 a 80 g de glicosúria por dia. Tem sido demonstrado que eles diminuem os níveis de HbA1c para o intervalo de 7 a 11 mmol/mol quando utilizados como monoterapia ou quando são ainda adicionados outros agentes como metformina e sulfonilureia, em combinações duplas ou triplas, ou com insulina. Eles também levam a uma diminuição modesta de peso (aproximadamente 2 a 3 kg) e à redução da pressão sanguínea. Devido ao seu mecanismo de ação, eles são menos eficazes em pacientes com insuficiência renal.

Dentre os efeitos colaterais estão um aumento do risco de infecções nas genitálias por fungos e um risco ligeiramente maior de infecção do trato urinário. O risco intrínseco de hipoglicemia é baixo. Eles devem ser evitados em pacientes em administração com diuréticos de alças, uma vez que existe um baixo risco de diminuição de volume.

Uso de insulina no diabetes tipo 2

A insulina pode ser iniciada em pacientes com diabetes tipo 2 quando o controle de glicemia é baixo ou em sua manifestação se os sintomas e sinais diagnosticados não excluam o diabetes tipo 1. Pacientes com diabetes tipo 2 requerem tratamento com insulina após, em média, 7 anos de diagnóstico. A decisão em se iniciar o tratamento com insulina é geralmente difícil, e irá depender de muitos fatores relacionados com a preferência e a circunstância do paciente, assim como do seu estado glicêmico. Aparentemente, de acordo com UKDPS, o diabetes tipo 2 é uma condição progressiva e, visto que a hiperglicemia ocorre, o tratamento com fármacos, mesmo quando intensivo, irá melhorar o índice glicêmico por um período transitório, com a subsequente deterioração da função das células beta em paralelo com o controle da glicemia em pacientes com menor grau de tratamento, mesmo com melhora inicial. Muitos pacientes são relutantes ao início do tratamento com insulina, mas são a favor em tomar diversos agentes hipoglicemiantes orais. Em alguns casos, a adição de um terceiro hipoglicemiante oral (p. ex. metformina, inibidor de DPP-4 mais tiazolidinediona ou metformina, sulfonilureia mais inibidor de DPP-4) pode ser efetiva, pelo menos por um período de tempo. As respostas à adição de tiazolidinediona são variáveis, mas, em alguns casos, vale a pena. No entanto, as falhas no tratamento são também comuns, e a não redução dos valores de HbA1c para os níveis determinados (p. ex., >10 mmol/mol [1%]) depois de 6 meses devem reconsiderar o tratamento com insulina, visto que reservas adequadas de insulina são necessárias para a ação de tiazolidinediona.

O tratamento inicial com insulina no diabetes tipo 2 costuma ser uma vez ao dia com insulina de ação intermediária (insulina isófana) ou insulina de ação prolongada (glargina ou detemir). Alguns pacientes são iniciados no regime de tratamento de duas vezes ao dia com insulina pré-misturada (p. ex., 30% de insulina de curta duração e 70% de insulina de ação intermediária). O tratamento com insulina em indivíduos com obesidade pode levar a um aumento do peso. Isso se deve a: efeito anabólico da insulina; redução da perda de energia através da glicosúria; possível incremento da ingestão devido à necessidade de evitar ou tratar a hipoglicemia, e alteração do estilo de vida, exercícios e dieta com terapia insulínica. Com o acréscimo de peso, esses pacientes enfrentam problemas como maior resistência à insulina e, conseqüentemente, aumentam as doses necessárias da própria insulina para manter o controle de glicemia, o que leva a um ganho de peso ainda maior.

Cirurgia bariátrica

A perda de peso é um importante componente para a manutenção do sobrepeso em indivíduos obesos com diabetes tipo 2. A cirurgia bariátrica pode ser realizada em pacientes obesos diabéticos selecionados, preferencialmente antes do desenvolvimento de complicações irreversíveis e após o esgotamento de medidas tradicionais como dieta, exercício e terapia farmacológica. A cirurgia deve ser considerada em pacientes com diabetes tipo 2 com IMC > 35 kg/m² (como recomendado pelo NICE e ADA). Parece que essa opção será consideravelmente mais frequente em pacientes com condições e reservas médicas e psicológicas adequadas (Cap. 11).

A cirurgia bariátrica melhora o controle da glicemia, dependendo do tipo de cirurgia com “remissão” da taxa de diabetes (definida por resolução clínica e manifestação laboratorial do diabetes tipo 2) reportada em ser pelo menos de 78% na metanálise. A cirurgia está associada ao restauo da primeira fase de secreção de insulina em até 80% dos indivíduos. O *Swedish Obesity Study* comparou o efeito da cirurgia bariátrica em 2010 indivíduos obesos com 2.037 controles e descobriu que a cirurgia bariátrica estava associada à diminuição da incidência do diabetes e, naqueles com diabetes tipo 2 em níveis basais, aumentou a remissão, em dois e dez anos. A melhora da glicemia não ocorreu somente bem antes da perda de peso ser aparente, como também excedeu a expectativa dos níveis basais em relação à quantidade de peso perdido. Foi proposto que uma maior secreção de peptídeos intestinais com ação insulínica como GLP-1 e GIP e a diminuição da secreção de peptídeos orexigênicos como a grelina podem ser os responsáveis pelo sucesso da técnica de *bypass*, levando à intrigante possibilidade de que as operações desse tipo têm um mecanismo de ação endócrina parcial. Como a ingestão de energia é modificada posteriormente à cirurgia, um ajuste pode ser necessário, especificamente uma diminuição, na terapia hipoglicemiante para evitar hipoglicemia severa.

Transplante pancreático

O transplante simultâneo de pâncreas e rim tem sido realizado em pacientes com falência renal bem estabelecida e é uma opção razoável a ser considerada nesse estágio em pacientes com instabilidade glicêmica e que apresentam boas condições físicas e estão psicologicamente bem preparados. Os transplantes apenas de pâncreas também têm sido realizados e podem eventualmente ser considerados em pacientes com hipoglicemia recorrente. Embora a independência completa de medicações insulínicas seja possível, essa forma de tratamento requer uma terapia imunossupressora e é limitada pela disponibilidade da doação de órgãos.

Transplante de células das ilhotas

O transplante de células das ilhotas pode ser realizado em pacientes com o desconhecimento de hipoglicemia severa. Esse procedimento utiliza células das ilhotas de cadáveres que são infundidas por um cateter introduzido na veia porta hepática. No entanto, é limitado pela disponibilidade de doadores e do baixo grau de independência das medicações de insulina por causa do desgaste do enxerto. O consórcio Clinical Islet Transplantation (CIT), uma rede de centros na América do norte e Europa, está realizando estudos sobre o transplante de ilhotas no diabetes tipo 1, mas os desfechos clínicos ainda são desconhecidos.

Imunoterapia para o diabetes tipo I

Terapias imunomoduladoras para diabetes tipo 1 são o alvo de ensaios clínicos na fase II e na fase III. Esses tratamentos têm como alvo antígenos específicos ou a modulação do sistema imune com o objetivo de estabelecer uma tolerância imune e evitar a destruição das células betapancreáticas. O conceito de tolerância é tão importante quanto para as doenças autoimunes, no qual o sistema imune perde a sua tolerância em relação a um antígeno específico, o que pode ser um mecanismo relacionado com a natureza autoimune do diabetes tipo 1. Diferentes tratamentos contra alvos imunes que visam células patogênicas e ativam células regulatórias têm sido desenvolvidos. Estudos nutricionais estão investigando como a exposição a diferentes componentes da dieta pode influenciar o início da doença.

A imunização contra a glutamato descarboxilase (GAD65) de camundongos jovens diabéticos não obesos têm evitado o desenvolvimento do diabetes tipo 1. No entanto, em humanos, não houve efeito com relação à destruição das células beta. A inoculação com a proteína de choque térmico humana 60 (Hsp60) (do inglês, *heat shock protein 60*) evitou a progressão da doença em camundongos NOD, enquanto, em humanos, ela levou ao aumento da concentração do peptídeo C. No entanto, dados obtidos com crianças não demonstraram melhora da função da célula beta. Evidências de ensaios terapêuticos com a utilização de anticorpos monoclonais anti-CD3 e anti-CD20 em humanos mostraram também um incremento da concentração de peptídeo C além da diminuição da demanda por insulina. Injeções mensais com CTLA4-Ig (receptor de células T que inibe a ativação das células T), ao longo de 2 anos em humanos, também demonstraram ser capazes de elevar a concentração de peptídeo C. Ensaios com interleucina 2 obtiveram resultados favoráveis em camundongos NOD. Ensaios com terapia de insulina não demonstraram efeito na função das células.

Estudos nutricionais com crianças mostraram que baixas concentrações de anticorpos contra células das ilhotas estavam presentes naqueles que foram desmamados na infância para uma fórmula de caseína, comparada com aqueles que foram desmamados para fórmulas de leite de vaca. Um ensaio sobre o efeito do ácido graxo ω -3 demonstrou um risco reduzido de autoimunidade das ilhotas em crianças com riscos genéticos de diabetes tipo 1. Em outro ensaio, a vitamina D não protegeu a função das células beta em pacientes com início recente de diabetes tipo 1.

OBSTÁCULOS PARA ALCANÇAR O CONTROLE GLICÊMICO

O controle glicêmico no diabetes não é tão simples quanto incrementar a terapia dos pacientes até a sua normoglicemia ser atingida. A hipoglicemia é a principal barreira para alcançar o controle glicêmico. Para a maioria dos pacientes, atingir valores adequados envolve um complexo compromisso entre o potencial benéfico (cuja maioria é em longo prazo) e os riscos ou obstáculos (muitos dos quais são imediatos e muito rápidos).

O padrão da secreção de insulina endógena, que varia rapidamente em resposta a modificações na concentração de glicose sanguínea, não é facilmente mimetizado por injeções de insulina exógenas em depósitos subcutâneos, dos quais há uma liberação prolongada na circulação sistêmica em detrimento da circulação porta, contornando, portanto, a ação hepática e o *clearance* de primeira passagem. Isso leva a um acréscimo inerente do risco de hipoglicemia, que pode ser exacerbado por uma série de fatores relacionados com o tratamento, o indivíduo e as circunstâncias dele ou dela.

Controle intenso

A ADA recomenda, como objetivo de tratamento, uma concentração de HbA1c < 53 mmol/mol ($< 7\%$), enquanto a International Diabetes Federation (IDF) sugere que ela seja < 48 mmol/mol ($< 6,5\%$).

A DCCT demonstrou que, em diabetes tipo 1, o intenso tratamento com insulina (múltiplas injeções diárias ou terapia de CSII) melhora o controle de glicemia e reduz a retinopatia, a nefropatia e as taxas de complicações neuropáticas. Posteriormente, o ensaio Epidemiologia da Intervenção do Diabetes e de suas Complicações Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) mostrou que esse efeito persistia por pelo menos 10 anos naqueles indivíduos que estiveram no grupo controle do estudo da DCCT sob intensa supervisão da glicemia.

No diabetes tipo 2, a UKPDS mostrou reduzidas complicações microvasculares quando havia um controle rígido da glicose. Em um longo acompanhamento de 10 anos, o controle intenso e precoce da glicemia continuou a reduzir os riscos. No entanto, uma metanálise recente demonstrou que o controle da glicemia de modo excessivo em diabetes tipo 2 está associada ao aumento de 30% do risco relativo de hipoglicemia severa. Diversos e grandes ensaios clínicos compararam os efeitos do controle intenso da glicemia *versus* o controle padrão sob o desfecho de eventos cardiovasculares no diabetes tipo 2. O ensaio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) demonstrou redução significativa nos desfechos microvasculares (nefropatia e retinopatia), com controle rígido do diabetes, mas sem uma redução significativa de eventos cardiovasculares. O ensaio *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) demonstrou que o controle intenso de glicemia não diminui de forma significativa a incidência de eventos cardiovasculares quando comparado com o controle glicêmico padrão. O estudo *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) mostrou o aumento da mortalidade associada ao controle excessivo da glicemia para valores de HbA1c < 42 mmol/mol ($< 6\%$), o que levou ao final precoce do ensaio.

Em ambas as diabetes, tipo 1 e 2, o efeito do intenso controle dos níveis de glicose no sangue em complicações microvasculares está, portanto, bem estabelecido. Embora os dados da ACCORD, ADVANCE e VADT não tenham mostrado qualquer restabelecimento dos desfechos cardíacos com o controle intenso da glicemia, as metas glicêmicas devem ainda ser bem estabelecidas, uma vez que consequências adversas microvasculares estão associadas ao seu baixo controle. Tanto o ADA quanto a Federação Internacional de Diabetes recomendam objetivos individualizados para cada paciente e a necessidade de se pesar os riscos e os benefícios do controle rígido de HbA1c. As metas para pacientes com história de frequentes ou severas hipoglicemias, diabetes de longa data, idosos ou aqueles com expectativa de vida limitada, e pacientes com múltiplas comorbidades deverão ser cuidadosamente considerados. As medidas de redução de riscos cardiovasculares estabelecidos, como a redução da pressão sanguínea, tabagismo, terapia hipolipidêmica e hábito de vida saudável devem continuar a ser recomendadas como parte de um plano de cuidado individualizado.

Hipoglicemia

O risco de hipoglicemia sempre limita a obtenção do melhor controle glicêmico no diabetes. Embora as complicações microvasculares e macrovasculares do diabetes envolvam geralmente um período de muitos anos, a hipoglicemia pode ocorrer de forma muito rápida, em alguns minutos, e as consequências podem ser devastadoras ou permanentes. De 2 a 4% das mortes,

em média, e uma proporção muito maior da perda do ajuste da qualidade de vida (do inglês, *quality adjusted life years* – QALY) no diabetes tipo 1 são atribuídas à hipoglicemia. Além disso, a percepção do perigo, do inconveniente, do vergonhoso e da impotência associada à hipoglicemia é considerável, e o risco de hipoglicemia no qual os pacientes estão expostos sempre influencia a forma como eles lidam com os objetivos glicêmicos e como eles cuidam de suas diabetes. Para alguns pacientes, o risco de hipoglicemia diverge do uso de um veículo motorizado (e, portanto, possivelmente interfere em sua subsistência). Em outros pacientes, (p. ex., aqueles com câncer ou já muito idosos), a primazia dos objetivos como a liberdade de sintomas osmóticos e emergências hiperglicemiantes não necessita de um controle muito rígido dos índices glicêmicos.

Além dos fatores mencionados na [Tabela 16.3](#), está claro que a redução das respostas glicorregulatórias à hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 1 e em pacientes de longa data de diabetes tipo 2 pode aumentar significativamente a frequência e a gravidade dos episódios de hipoglicemia.

TABELA 16.3 Fatores que podem afetar o efeito da insulina sobre a concentração de glicose no sangue

Fatores relacionados com o tratamento	Comentários
Insulina	Dose, fórmula química (humana, animal, análogo, lipofilia, tendência a formar complexos, ligação à albumina), suspensão (protamina de zinco etc.), local e volume de injeção (lipo-hipertrofia, membros superiores e inferiores vs. parede abdominal), sincronismo com relação à refeição (30 min antes, imediatamente antes, depois), período do dia (resistência à insulina maior na parte da manhã), alterações na depuração da insulina (diminuição da taxa de filtração glomerular), injeção intravenosa acidental de insulina, aquecimento (p. ex., banho logo após a injeção), clima ou massagem do local de injeção.
Dieta e absorção	Índice glicêmico, teor de carboidratos e gordura, refeições perdidas, absorção gástrica (presença de gastroparesia, substâncias que causam trânsito rápido), alterações na absorção (doença celíaca), intervalo prolongado entre as refeições (p. ex., durante a noite, circunstâncias especiais) e diálise (remoção da glicose).
Gluconeogênese e glicogenólise	Esgotamento das reservas de glicogênio hepático após jejum, efeitos inibidores de álcool ou de outras drogas, doenças do fígado.
Resistência à insulina	Período do dia, condições associadas e seus tratamentos (doença de Addison, hipotireoidismo), exercício, doenças intercorrentes, distúrbios do sono, estresse mental/emocional/social, perda de peso, melhora do controle metabólico (glicotoxicidade), parto ou morte fetal intrauterina (redução súbita na resistência à insulina), interrupção do tratamento com esteroides.

Em pessoas sem diabetes, a primeira resposta frente à diminuição da concentração de glicose no sangue é a diminuição da secreção de insulina; isso ocorre geralmente a uma concentração de glicose sanguínea < 4,5 mmol/L. Essa resposta não é possível para pessoas com diabetes tipo 1 ou para muitos indivíduos com diabetes tipo 2 (tratados com insulina ou secretagogos). A secreção de glucagon consiste na próxima linha de defesa, estimulando a glicólise hepática e a gluconeogênese. No entanto, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 1 ou 2 é cronicamente hiperglucagonêmica e não pode responder à hipoglicemia dessa forma.

A última etapa da defesa contra a hipoglicemia aguda é a ativação do sistema simpático-adrenomedular, que normalmente ocorre quando os níveis de glicose caem para < 2,8 a 3,0 mmol/L. Isso aumenta a lipólise e a produção, a circulação e a utilização de NEFA, e a mobilização de substratos para gluconeogênese ainda inibe a secreção de insulina e atua como um estímulo para a produção de glucagon. É importante mencionar que a ativação do sistema simpático-adrenomedular origina o primeiro sintoma claro de hipoglicemia. Com baixos níveis de glicose no sangue, os pacientes podem ainda apresentar sintomas de neuroglicopenia. Embora a neuroglicopenia geralmente se manifeste como um sintoma generalizado, déficits neurológicos focais podem ocorrer em nível relativamente normal de consciência e, por essa razão, testes de glicemia capilar devem ser realizados em todos os casos de derrame, confusão ou outra desabilidade neurológica aguda, e em pacientes apresentando crises sem causa aparente (e qualquer baixo índice deve ser confirmado por medidas formais de glicose).

Pacientes diabéticos são aconselhados a carregarem tabletes de dextrose (glicose) ou carboidratos de ação rápida em casos de emergência. Correções parenterais de hipoglicemia podem ser necessárias em casos em que os pacientes perderam a consciência ou quando são incapazes de se alimentar normalmente. Injeções intramusculares de glucagon podem ser utilizadas para corrigir a hipoglicemia induzida por insulina. Em situações severas de hipoglicemia, por exemplo, quando o paciente está inconsciente, glicose intravenosa pode ser necessária e será administrada por pessoal médico. Pacientes que apresentaram episódios de hipoglicemia recorrentes devem ser visitados pelo time de diabetes para ter acesso às causas prováveis e para determinar maneiras de evitar que isso ocorra novamente.

Hipoglicemia associada à falência autonômica

A incapacidade de reduzir a secreção de insulina e a ausência de resposta ao glucagon foram descritas anteriormente. Nesse ponto, somente respostas simpático-medulares estão entre o paciente e o desenvolvimento de neuroglicopenia. A falência da resposta simpático-adrenomedular pode ocorrer e poderá levar tanto a uma redução do estado de consciência da hipoglicemia como a uma redução da resposta a hipoglicemia consciente e inconsciente (hipoglicemia inconsciente). A sua importância está

relacionada com o fato de que ela está associada a um grande aumento do risco (possivelmente 25 vezes mais) de hipoglicemia severa. Essa situação potencialmente perigosa costuma ser amenizada com tratamentos (ver a seguir).

Fármacos como betabloqueadores, podem interferir na ação da adrenalina (epinefrina) e ainda na percepção da ativação do sistema simpático-adrenomedular, e devem ser utilizados com grande cautela no contexto de hipoglicemia consciente. A neuropatia autonômica pode levar a reduzidas funções do sistema simpático-adrenomedular e à redução da hipoglicemia inconsciente. Também está associada a excursões glicêmicas imprevisíveis em decorrência de momentos de trânsito intestinal irregular. Talvez o mais importante comprometimento funcional da resposta simpático-adrenomedular possa ocorrer em diabetes tipo 1 ou de longa data do tipo 2 em resposta à hipoglicemia prévia. Episódios de hipoglicemia recorrentes levam a respostas corporais alteradas à própria hipoglicemia e predisposição a novos episódios.

Insuficiência autonômica associada à hipoglicemia (do inglês, *hypoglycaemia-associated autonomic failure* – HAAF) pode ocorrer depois de um único episódio de hipoglicemia, embora isso seja mais frequentemente observado após hipoglicemia recorrente. Há evidências para apoiar o papel do cortisol na mediação HAAF. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é estimulado por períodos iniciais de hipoglicemia, mas a hipercortisolemia resultante pode levar aos déficits de adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) e as respostas de glucagon à hipoglicemia subsequente. A atividade nervosa simpática muscular, um índice de escoamento do sistema nervoso simpático, também está prejudicada após a hipoglicemia. A infusão de doses farmacológicas de cortisol em indivíduos saudáveis tem um efeito semelhante sobre a resposta hormonal subsequente à hipoglicemia induzida por insulina. No entanto, esse efeito não foi replicado usando infusões de doses mais baixas, que atingem concentrações de cortisol no plasma similares às encontradas na hipoglicemia e em indivíduos hipoadrenais sem diabetes; estes, quando tratados com doses fixas de substituição de cortisol fisiológico, demonstram conservação quase completa da resposta contrarregulatória a um episódio de hipoglicemia subsequente, chamando a atenção dessa hipótese. Independentemente do mecanismo subjacente, no entanto, o gerenciamento de HAAF baseia-se na prevenção da hipoglicemia durante vários dias, relaxando levemente o controle do índice glicêmico, permitindo, assim, que as respostas autonômicas se recuperem.

O princípio de que glicemias antecedentes afetam as respostas subsequentes é ainda ilustrado pelo fenômeno inverso da “pseudo-hipoglicemia clínica”. Este termo denota a observação de que alguns pacientes com hiperglicemia crônica apresentam sintomas de hipoglicemia em concentrações de glicose no sangue bem superiores àquelas que iriam desencadear respostas em indivíduos com concentrações mais baixas. A gestão de tal condição é empírica, e deve envolver medidas para induzir melhoras muito graduais no controle glicêmico.

O efeito Somogyi e o fenômeno do amanhecer

Depois de uma resposta contrarregulatória para um episódio de hipoglicemia (seguidas ou não da administração de glicose, por vezes excessiva para reverter os sintomas), o efeito rebote da hiperglicemia é comum. Controle glicêmico habitual, tolerância à glicose e sensibilidade à insulina podem levar várias horas para serem restaurados. Uma variante especial do rebote de hipoglicemia é o fenômeno Somogyi, que ocorre em pacientes com hipoglicemia noturna. O paciente pode não estar ciente da hipoglicemia, mesmo em retrospecto, embora o despertar com mal-estar, dor de cabeça e roupas de cama úmidas devido à transpiração sejam sugestivos. O efeito rebote da hipoglicemia noturna leva o paciente a acordar com a concentração de glicose no sangue acima do desejável, provocando uma vontade de tomar pelo menos a mesma quantidade de insulina (ou até mesmo mais) na noite seguinte e, assim, aumentando a probabilidade de um episódio de hipoglicemia subsequente. A detecção desse problema requer um alto nível de suspeição e pode envolver medidas como arrumar o despertador a fim de realizar um autoteste, ser observado por outra pessoa ou até mesmo monitorar continuamente a glicemia.

Indivíduos sem diabetes mostram mudanças circadianas nos níveis glicêmicos e na tolerância à glicose com base em alterações nos hormônios contrarreguladores, na secreção de insulina e na disponibilidade de combustíveis alternativos para o metabolismo. O efeito circadiano mais marcante é o “fenômeno da aurora”, que geralmente ocorre entre às 4h e 7h da manhã, e é definido como sendo o aumento na concentração plasmática de glicose e uma diminuição na sensibilidade à insulina na sequência de uma maior secreção de hormônios contrarreguladores naquele momento. Durante esse período, as pessoas com diabetes geralmente vivenciam incrementos modestos (1 a 2 mmol/L) nas concentrações plasmáticas de glicose sem ingestão recente de alimentos. Um acréscimo ainda maior é observado em pacientes nos quais as concentrações circulantes de insulina são muito baixas nessa hora.

Devido ao fenômeno do amanhecer e ao efeito Somogyi, existe o risco de hipoglicemia mais cedo à noite, sempre que as insulinas de ação prolongada, particularmente quando administradas no início da noite, são tituladas para os níveis de concentrações de glicose no sangue antes do café da manhã.

Exercícios

O equilíbrio normal do paciente entre a ingestão de hidratos de carbono e a necessidade de insulina pode ser influenciado pelas atividades físicas. Os efeitos metabólicos do exercício variam com a intensidade e a duração do mesmo. Por exemplo, correr (*jogging*) geralmente provoca um aumento tanto da glicose como da oxidação lipídica e, por consequência, a glicose plasmática e o movimento de NEFA aumentam. No exercício mais intenso, por outro lado, as reservas de glicogênio muscular e de triglicérides irão ser depletadas. As concentrações de glicose no plasma podem, assim, aumentar ou diminuir durante o exercício, dependendo dos níveis dos hormônios contrarreguladores direcionados pela hiperglicemia, e ainda se as reservas de glicogênio são adequadas.

Em indivíduos saudáveis, as concentrações de insulina no plasma diminuem, permitindo maior liberação de glicose hepática para limitar a sua própria queda no sangue. Em indivíduos em tratamento com insulina exógena, as concentrações de insulina podem não cair (na verdade, pode haver elevação caso o fluxo sanguíneo aumentado da pele durante o exercício amplifique a absorção de insulina nos sítios de injeção subcutânea) e, conseqüentemente, a liberação de glicose hepática pode não ser suficiente para evitar a hipoglicemia. Depois do exercício, há uma fase de reposição de glicogênio no fígado e no músculo, e em indivíduos com diabetes, a hipoglicemia retardada pode ser um problema em qualquer momento até várias horas depois.

Estratégias para controlar as concentrações de glicose no sangue durante o exercício incluem o ajuste de doses de insulina que devem ser tomadas antes da atividade física planejada ou a ingestão extra de carboidrato antes, durante ou após a sua execução. Devido às inúmeras variáveis fisiológicas envolvidas, muitas vezes é difícil de prever a melhor estratégia a ser seguida, e pode ser necessário um sistema de tentativa e erro, com o aumento da frequência do monitoramento de glicose no sangue. Muitos pacientes com diabetes levam uma vida ativa pelo fato de o exercício físico regular ser importante para melhorar a sensibilidade à insulina e melhorar e manter a aptidão cardiorrespiratória.

Álcool

O álcool pode inibir a gluconeogênese; em pacientes com diabetes, isso pode reduzir a liberação hepática de glicose de modo suficiente para provocar hipoglicemia. Em geral, isso não ocorre enquanto o paciente está consumindo álcool, visto que a maioria das bebidas contém quantidade adequada de hidrato de carbono para evitar este quadro (ou o paciente come tão bem quanto bebe): em vez disso, a hipoglicemia ocorre durante as primeiras duas horas posteriormente ao consumo de álcool. No entanto, a inibição da gluconeogênese persiste durante várias horas e um episódio de retomada da hipoglicemia pode ocorrer algumas horas (em geral, 2 a 4 h) após o consumo de álcool. Se as características clínicas de hipoglicemia forem ignoradas como consequência da embriaguez, então a falha no tratamento da hipoglicemia pode ser séria. Além disso, os efeitos do álcool podem prejudicar o julgamento de um indivíduo com diabetes que pode se esquecer de consumir carboidratos em seguida ao consumo abusivo de álcool ou até mesmo deixar de ajustar a sua dose de insulina antes do consumo de álcool planejado. Isso pode até ser uma causa a mais para a cetoacidose quando as doses de insulina são inadvertidamente omitidas.

Doenças intercorrentes, “dias de baixa por doença” e estresse

Doenças intercorrentes como infecções virais geralmente causam hiperglicemia em pessoas com diabetes, muito embora possam dar origem à hipoglicemia. O efeito no controle da glicemia pode persistir por até 2 semanas e as necessidades de insulina, mesmo durante infecções simples (p. ex., constipações), podem aumentar em 100%, apesar de aumentos de aproximadamente 20% serem talvez mais típicos.

É provável que muitos episódios de crises hiperglicêmicas pudessem ser evitados por autotratamento adequado e aconselhamento médico oportuno durante períodos de doenças intercorrentes. Os planos de tratamento deveriam ser idealmente individualizados e preparados com antecedência. No entanto, vários princípios gerais aplicam-se a todos. Estes incluem os conceitos de que:

- O tratamento glicêmico geralmente requer acréscimo, em vez de redução, durante os períodos de doença intercorrente
- É necessária a realização de testes frequentes de glicose no sangue (p. ex., quatro vezes por hora)
- O aconselhamento médico deve ser procurado caso as concentrações de glicose no sangue se tornem (e permaneçam) altas, mesmo , ou 230 a 270 mg/dL com as medidas adequadas (p. ex., > 13 a 15 mmol/L)
- A manutenção de uma boa hidratação é de extrema importância.

Para os pacientes com diabetes tipo 2, a metformina deveria ser descontinuada durante o período em que existisse qualquer doença grave, e a sulfonilureia (ou, se necessário, a insulina) substituída em curto prazo. Pacientes com prescrição de sulfonilureia podem exigir um incremento da dose ou o uso de insulina em curto prazo.

Os pacientes com diabetes tipo 1 estão em risco de cetoacidose e deveriam, portanto, ser aconselhados a testar a sua urina regularmente (pelo menos duas vezes por dia) para garantir que não esteja presente nada além de uma cetonúria leve a moderada. Quando o teste de cetona no sangue estiver disponível, é preferível a realização desse teste. Os pacientes devem

ser advertidos contra o equívoco comum que, caso não estejam comendo (p. ex., por causa de vômitos), eles devem parar de tomar insulina. Em vez disso, a água e a glicose podem ser ingeridas em pequenos volumes regulares de sopa, fluido de reidratação ou bebidas contendo açúcar. Doses habituais de insulina basal são continuadas e o bólus de insulina do dia (ação rápida), dividido em quatro quotas por hora, que podem ser ajustadas com base na autoavaliação. Elevações persistentes ou aumento na concentração de glicose no sangue, particularmente no contexto de crescente cetonúria, devem levar ao contato com um conselheiro médico adequado ou à admissão no hospital para perfusão de insulina.

Em pacientes com graves doenças intercorrentes como septicemia, pancreatite ou infarto do miocárdio (todos estes são mais comuns em diabetes), a insulina intravenosa é muitas vezes necessária, mesmo em indivíduos que geralmente não requerem tratamento com insulina exógena. Atualmente, há bons dados que apoiam a utilização de infusão de insulina intravenosa em tais circunstâncias e durante cirurgias de grande porte. Ainda não está claro se a infusão de insulina por si só é benéfica ou se o controle rígido da glicemia conseguida por quaisquer meios confere vantagem similar. Tais questões são discutidas com mais detalhes em adiante.

O estresse emocional de muitas formas irá resultar em mudanças na secreção de hormônios contrarreguladores e no tônus autonômico, que irão alterar a tolerância à glicose. Uma vez que o estresse emocional está frequentemente associado a alterações no sono, na alimentação e nos padrões de exercício, pode ser praticamente impossível que os pacientes com diabetes e sob estresse emocional mantenham o controle glicêmico de costume.

COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES

As complicações diabéticas podem ser divididas em agudas e crônicas. As complicações agudas incluem hipoglicemia (discutido anteriormente), CAD e estado hiperglicêmico hiperosmolar (p. 333). Complicações crônicas incluem doença macrovascular (ver anteriormente), retinopatia, nefropatia e neuropatia.

Nefropatia

A nefropatia diabética é a causa principal de insuficiência renal estabelecida e o diagnóstico mais comum no início do tratamento de substituição renal. O dano glomerular é patologicamente descrito como sendo glomeruloesclerose segmentar ou focal (lesões Kimmelstiel-Wilson). O processo patológico envolve espessamento da membrana basal e do mesângio glomerular com o acúmulo de material de colágeno da matriz extracelular. Há ainda perda dos podócitos glomerulares e fibrose tubulointersticial. A hiperfiltração glomerular é seguida por microalbuminúria, proteinúria e subsequente declínio da função glomerular renal.

Em torno de 20 a 30% dos pacientes com diabetes tipo 1 irão desenvolver doença renal (mais comumente entre 15 e 25 anos após o diagnóstico). Fatores de risco para o seu desenvolvimento incluem a longa duração da doença, idade mais precoce no momento do diagnóstico, início precoce da puberdade, controle glicêmico pobre no decorrer de todo o tempo da doença, tabagismo e histórico familiar de nefropatia diabética. A nefropatia é provavelmente menos prevalente entre aqueles com diabetes tipo 2 (risco de 10 a 20% ao longo da vida), mas parece aumentar substancialmente com a diminuição da média de idade quando o diabetes tipo 2 aparece. A nefropatia diabética é rastreada por testes laboratoriais para a medição dos níveis de excreção de albumina na urina (albumina na urina/creatinina), creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada (do inglês, *estimated glomerular filtration rate* – eGFR). O rastreamento deve ser realizado pelo menos anualmente (fórmulas utilizadas para o cálculo do eGFR são discutidas mais adiante, no [Capítulo 7](#)).

Microalbuminúria

Os estágios iniciais da doença são assintomáticos e incluem hiperfiltração (com a excreção de albumina na urina [EAU] < 30 mg/24h ou 20 µg/min), seguido da progressão de microalbuminúria (EAU 30 a 300 mg/24h ou 20 a 200 µg/min) para proteinúria (EAU > 300 mg/24h ou 200 µg/min). Depois da proteinúria se estabelecer, a taxa de filtração glomerular começa a cair e a progressão para uma insuficiência renal bem estabelecida é geralmente inevitável, embora uma taxa da perda da função renal possa ainda utilmente ser retardada por tratamento.

Diferenças nas taxas de progressão histórica de 10 anos de microalbuminúria para nefropatia (~80%) e as estimativas mais recentes (~30%) fortalecem a hipótese de que o tratamento agressivo na fase de microalbuminúria pode ser capaz de interromper ou até mesmo reverter a doença em muitos pacientes. Assim, a primeira e melhor oportunidade para detectar a doença clinicamente é a fase de microalbuminúria. Alguns até afirmam que o risco associado a EAU é uma variável contínua, com aumentos detectáveis na morbidade acima dos valores da mediana normal de albumina excretada, de aproximadamente 2,5 mg/24h. O teste convencional de urina, *dip-stick*, não costuma ser positivo em tais concentrações de albumina excretada. Nem tal ensaio nem a medição das 24 h da excreção urinária de proteínas são recomendados atualmente como ferramentas de

triagem. O rastreio deve provavelmente ocorrer no momento do diagnóstico e depois anualmente em indivíduos com diabetes tipo 2. Embora tradicionalmente tenha sido pensado que a triagem poderia ser adiada com segurança por 5 anos no diabetes tipo 1, uma série de estudos tem mostrado uma prevalência significativa antes desse período, especialmente nos casos em que a puberdade interveio ou na presença de controle glicêmico inadequado, e muitos médicos agora defendem o monitoramento anual a partir do diagnóstico neste grupo também.

Fatores que dão origem a resultados falsamente elevados incluem a falta de hábito de exercícios, doenças intercorrentes, doença renal, hematuria, deterioração aguda do controle glicêmico e infecção do trato urinário (que deve ser excluída sempre que testes de microalbuminúria são positivos, [Cap. 8](#)). Além disso, consideráveis variações do dia a dia nas taxas de excreção de albumina na urina significam que pelo menos duas coletas de urina devem ser realizadas para a medição da razão albumina/creatinina ao longo de um período de 3 a 6 meses e que elas devem ser anormais antes de um diagnóstico de microalbuminúria poder ser feito de forma confiável. Deve-se notar que a ocorrência de formas não imunorreativas de albumina na urina pode resultar em subestimação do real grau de microalbuminúria em alguns ensaios. Resultados positivos intermitentes, especialmente quando ocorrem frequentemente sem uma causa aparente, parece aumentar o risco de progressão para microalbuminúria. É importante ter em consideração que a microalbuminúria não é apenas um fator de risco para o desenvolvimento da nefropatia, mas é também um elemento de risco independente para a doença da artéria coronária (na verdade, um dos fatores de risco mais potentes conhecidos), sendo também associado à dislipidemia, hipertensão, disfunção endotelial e retinopatia diabética. Pacientes com microalbuminúria devem, por conseguinte, sofrer modificações intensas no fator de risco, e baixas doses de aspirina são geralmente indicadas para esses pacientes. Há controvérsias sobre se um aumento da pressão arterial precede ou é um resultado do desenvolvimento de microalbuminúria.

Controle

A prevenção da doença renal diabética é de suma importância. É necessário que haja bom controle metabólico, tratamento adequado, prevenção do tabagismo, terapia hipolipemiante e prevenção de uso de drogas nefrotóxicas. O controle glicêmico intenso adia o aparecimento e a progressão da albuminúria. No entanto, mesmo com essas medidas, os dados do UKPDS e DCCT mostram que um número significativo de pacientes ainda irá desenvolver a doença, ainda que em uma fase posterior e com uma progressão mais lenta. Assim, a segunda característica importante do controle é a detecção precoce de maiores níveis de EAU, que é discutida em detalhe anteriormente. O bom controle metabólico pode retardar o aparecimento de microalbuminúria e, uma vez que esteja presente, pode deter a progressão ou até mesmo revertê-la. Em geral, terapia com anti-hipertensivo e manutenção da BP sistólica < 140 mmHg e diastólica < 80 mmHg, independentemente do agente utilizado, retardam o desenvolvimento da nefropatia diabética. O UKPDS forneceu evidências de que o controle da pressão arterial poderia proteger contra a nefropatia. Inibidores da ECA ou bloqueadores de ARBs conferem proteção superior a longo prazo, provavelmente por causa de uma redução específica concomitante da pressão de filtração transglomerular, o que evita maior excreção de albumina e reduz a gravidade da proteinúria. Inibidores da ECA reduzem eventos cardiovasculares e ARBs reduzem a progressão da nefropatia. A combinação da inibição da ECA e da terapia com ARBs reduz ainda mais a albuminúria, mas pode aumentar o risco de hipercalemia e a evidência para a eficácia clínica deste método é limitada. Aumentos no plasma das concentrações de creatinina de até 20 a 30% da linha de base são comuns no início do tratamento e, embora elas não necessitem de tratamentos alternativos, o monitoramento da função renal é essencial.

A restrição proteica na dieta a 0,8-1 g/kg de peso corporal por dia no início da doença renal crônica (IRC) ou 0,8 g/kg de peso corporal por dia em IRC avançada é recomendada. Pode ser feito o controle da pressão arterial com outros agentes, tais como diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores.

Doença em fase terminal

Apesar da prevenção, da detecção e do tratamento agressivo da nefropatia diabética, uma proporção significativa de pacientes, no entanto, irá progredir para uma insuficiência renal estabelecida (do inglês, *established renal failure* – ERF). O encaminhamento precoce a um serviço de nefrologia (em geral, antes do TFG cair para < 30 mL/min/1,73 m²) geralmente será apropriado. Doença cardíaca oculta é comum nesse grupo de pacientes, mas sua investigação angiográfica é perigosa devido ao risco de nefropatia por contraste. Muitos pacientes com anemia – que não seja causada por deficiências específicas no hemograma – irão se beneficiar do tratamento com eritropoetina em concentrações de hemoglobina de < 110 g/L. O gerenciamento de sequelas metabólicas, tais como hiperparatiroidismo secundário, acidose e hiperfosfatemia é, em geral, o mesmo que para os pacientes com doença renal não diabética. As opções de tratamento para ERF incluem hemodiálise e transplante renal, dependendo da disponibilidade de doadores de enxerto e compatibilidade.

Neuropatia

A neuropatia no diabetes tem muitas manifestações diferentes e pode ser focal ou difusa. Nos tipos de neuropatia estão incluídos a sensório-motora crônica, autonômica, amiotrofia diabética (neuropatia motora proximal) e mononeuropatias. Uma neuropatia aguda também pode ocorrer na presença de hiperglicemia (neuropatia hiperglicêmica), possivelmente como resultado de uma lesão dos nervos periféricos.

Neuropatia sensório-motora crônica

A neuropatia sensório-motora crônica é a neuropatia mais comum em pacientes que tiveram diabetes durante um longo período de tempo. Os nervos mais longos são geralmente afetados, o que pode levar à perda sensorial das extremidades – em uma distribuição de luva e meia. A perda sensorial é, muitas vezes, acompanhada pela perda de força e de envolvimento autonômico. Há perda de dor e da sensação de toques leves, com diminuição dos reflexos e perda de massa muscular em partes afetadas. Alguns pacientes podem relatar sintomas dolorosos (p. ex., formigamento, queimação, hiperalgesia ou alodinia).

Os pacientes devem ser avaliados para a neuropatia diabética pelo teste *pinprick*, teste da picada de alfinete, usando um monofilamento de 10 g e um garfo de vibração de 128 Hz aplicado às porções distais de ambos os pés. O diagnóstico é, muitas vezes, feito clinicamente, sem a necessidade de estudos eletrofisiológicos, embora estes possam ser executados se o exame for inconclusivo. É importante rastrear outras causas de neuropatia, potencialmente reversíveis, por exemplo, deficiência de vitamina B12, excesso de álcool, intoxicação por metais pesados e medicamentos neurotóxicos, e para as condições que requerem tratamento específico como desmielinização. Os pacientes com neuropatia sensório-motora estão em maior risco de lesão e ulceração dos pés. Neuroartropatia de Charcot (pé de Charcot, a seguir) é uma complicação comum. Todos os pacientes com neuropatia periférica deveriam receber ajuda e conselhos de pedicures/podólogos regularmente para os cuidados dos pés devido ao crescente risco de ulceração nos pés.

Além de aperfeiçoar o controle da glicose no sangue, o tratamento para a neuropatia sensório-motora inclui o alívio da dor sintomática com agentes para dor neuropática, tais como duloxetina, amitriptilina, pregabalina e gabapentina.

Neuropatia autonômica

A neuropatia autonômica é encontrada em pacientes com diabetes que têm um controle muito baixo sobre ela. As manifestações incluem hipotensão ortostática (um importante fator de risco para quedas), prisão de ventre, gastroparesia (com náuseas e vômitos), perda de resposta normal de Valsalva (manobra de Valsava), sudorese, taquicardia de repouso, disfunção da bexiga, disfunção erétil e respostas autonômicas alteradas à hipoglicemia.

A neuropatia autonômica diabética pode afetar a motilidade gastrointestinal: essa condição pode ser oculta ou pode se manifestar como constipação, diarreia, vômitos sem explicação (ou facilmente acionado) ou má absorção. A motilidade gastrointestinal alterada pode ainda alterar a taxa de absorção de nutrientes dos alimentos. Absorção rápida e imprevisível é particularmente indesejável em diabetes e pode comprometer completamente as tentativas de um paciente até bem motivado para manter um bom controle glicêmico. Em alguns casos, a cetoacidose diabética pode ser provocada como resultado de vômitos repetidos. Se a motilidade gastrointestinal puder ser melhorada, isso torna um pouco mais fácil o controle glicêmico; contudo, tal melhora é geralmente espontânea em vez de estar relacionada com intervenção médica. Investigações de gastroparesia incluem a utilização de isótopos de cintigrafia para avaliar o esvaziamento gástrico de fase sólida. Tratamentos procinéticos, tais como metoclopramida, domperidona ou eritromicina, podem ser úteis em alguns casos para auxiliar a motilidade. Mudanças na dieta podem ser necessárias e, em situações graves, nutrição parenteral pode ser requerida caso a nutrição adequada não seja possível por via enteral. Um marca-passo gástrico com eletrodos que estimulam eletricamente contrações gástricas pode ser usado em casos graves.

Aos pacientes que são incomodados com hipotensão postural pode ser prescritas meias elásticas. Em casos graves, é possível usar fludrocortisona (um mineralocorticoide) ou midodrina (um agonista alfa-adrenérgico).

A neuropatia autonômica pode prejudicar a consciência da hipoglicemia. Isso, muitas vezes, irá fazer com que o paciente (muito sensato) evite a possibilidade de hipoglicemia severa e, como resultado, o controle glicêmico pode ser mais difícil de ser alcançado. A neuropatia autonômica pode estar associada ao aumento da morbidade e mortalidade se esta afetar o sistema cardiovascular. Isso se manifesta por hipotensão postural e taquicardia de repouso, e está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares.

A disfunção erétil e a ejaculação precoce podem ocorrer durante a neuropatia autonômica. Se os nervos sacrais que inervam a bexiga forem afetados, os pacientes podem ainda sofrer de disfunção da bexiga, com dificuldades de esvaziamento da mesma, além de problemas de incontinência e infecções do trato urinário. A disfunção erétil pode ser causada por vários fatores, tais como doença vascular, neuropatia, medicação ou problemas psicológicos. Além de rever esses fatores,

tratamentos para a disfunção erétil podem incluir inibidores da fosfodiesterase tipo 5, prostaglandinas e dispositivos de vácuo (Cap. 23).

Mononeuropatias

As mononeuropatias podem resultar de diabetes que afetam nervos únicos ou quando múltiplos nervos são afetados, denominado de *multiplex* de mononeuritos (mononeuropatia múltipla). Estes incluem a paralisia do terceiro nervo cranial (que pode ter uma etiologia vascular), paralisia do nervo poplíteo lateral e síndrome do túnel do carpo.

Uma forma de mononeuropatia múltipla denominada de amiotrofia diabética também pode ocorrer. Isso é causado por uma redução no fornecimento de sangue aos nervos dos membros inferiores; por exemplo, o femoral ou o do plexo lombar, resultando em fraqueza proximal e atrofia dos músculos dos membros inferiores. A amiotrofia está associada ao controle glicêmico inadequado e, portanto, o controle glicêmico ideal é importante para o processo de recuperação, que é lento. O controle da dor e a fisioterapia são úteis.

Os pés no diabetes

Úlceras do pé

Ulceração em pé de pacientes com diabetes é uma causa comum de morbidade e de suas complicações como sepse, podendo estar associado à mortalidade. As úlceras ocorrem principalmente em pacientes que têm tanto neuropatia diabética quanto doença vascular periférica. Trauma repetido sem reconhecimento por parte do paciente pode causar infecção. A arquitetura do pé pode ficar distorcida devido à formação de calos, deformidades e ulceração, levando a uma condição chamada de pé de Charcot (a seguir).

Infecção concomitante dos pés não cicatriza bem por causa de traumas no pé desconhecidamente repetitivas e por uma circulação vascular pobre. Organismos infecciosos incluem *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Pé de Charcot

Pé de Charcot é uma deformidade do pé específica, bilateral em aproximadamente 20% dos casos, e que pode surgir como consequência da neuropatia sensorial grave (e provavelmente motora também). Na maioria das vezes, ele começa após um pequeno trauma, mas a doença pode progredir muito rapidamente ao longo de semanas ou alguns meses, começando com um pé instável, quente, vermelho e inchado (fase 0); essa é a fase no qual o tratamento deve ser iniciado para um benefício máximo. A fase de “fragmentação” (fase 1) se segue a fraturas periarticulares, luxação, instabilidade e deformidade. Na fase de “coalescência” (fase 2), a reabsorção de detritos de osso ocorre antes da fase estável (fase 3), na qual o pé fica deformado estavelmente no final do processo.

A patogênese exata dessa condição permanece incerta, mas reflexos motores anormais de proteção podem possibilitar o desenvolvimento de forças anormais de carga dentro do pé que, na presença de neuropatia sensorial e osteopenia, podem danificar o osso, articulações e ligamentos. Subluxações ou até mesmo deslocamentos do metatarso, tarso-metatarso ou articulações do tarso podem ocorrer, e o inchaço pode ser causado por vazamento de líquido sinovial das cápsulas articulares. O fluxo de sangue do osso é geralmente substancialmente aumentado, talvez como resultado do controle anormal simpático, e isso pode contribuir para a osteopenia. Mais tarde, no decurso da doença, os ossos podem ficar escleróticos. As fraturas podem causar o colapso dos ossos do tarso, resultando em uma curvatura do pé para o lado externo do arco (deformidade “pé em mata-borrão”), aumentando ainda mais a carga anormal e o risco de ulceração. O pé pode ficar tão quente e vermelho, que pode haver ocorrência de osteomielite, celulite ou gota. A osteomielite pode ser particularmente difícil de ser distinguida quando uma úlcera plantar está presente e, na verdade, pode ser muito provável se existirem sinais sistêmicos de infecção ou se o osso for encontrado quando a úlcera for investigada. As radiografias simples geralmente mostram calcificação óssea e alterações vasculares; o último pode ser difícil de distinguir da osteomielite. A ressonância magnética ou biópsia óssea pode ser necessária para estabelecer o diagnóstico correto em alguns casos.

Bisfosfonatos intravenosos (p. ex., pamidronato), imobilização total e redução da pressão *offloading* do pé (p. ex., repouso no leito, com o pé levantado, sem encostá-lo no chão, talvez por um período de 4 meses ou mais) e meticulosa atenção ao controle metabólico são úteis no quadro agudo. Marcadores ósseos como soro telopéptido do terminal carboxilo de colágeno do tipo 1, um marcador da reabsorção óssea osteoclástica, medido no sangue venoso retirado do dorso do pé, desoxipiridinolina urinária e fosfatase alcalina específica do osso têm sido utilizados em estudos paralelamente às medições longitudinais da temperatura do pé para avaliar a resposta ao tratamento.

Retinopatia

O diabetes é uma causa comum de perda de visão, especialmente nos países desenvolvidos. Fatores de risco para o desenvolvimento da retinopatia diabética incluem duração do diabetes, mau controle glicêmico (hiperglicemia crônica), nefropatia diabética, hipertensão, hiperlipidemia, tabagismo, obesidade e melhora rápida do controle da glicemia, por exemplo, na gravidez ou quando se inicia a terapia com bomba de insulina. A retinopatia se desenvolve, geralmente, depois de 20 anos de diabetes, embora a gravidade varie entre os pacientes. Aqueles com retinopatia diabética estão predispostos à catarata, glaucoma e doenças maculares.

Os pacientes com diabetes tipo 1 devem realizar exames oftalmológicos no prazo de 5 anos após o diagnóstico. A prevalência de retinopatia nesse tipo de diabetes, depois de 10 a 15 anos, é de 25 a 50%. Todos os pacientes com diabetes tipo 2 devem ser conferidos quando diagnosticados, refletindo o fato de que o diabetes do tipo 2 pode não ter sido detectado no início e já pode ter passado algum tempo desde então. Cerca de 60% dos pacientes com diabetes tipo 2 têm retinopatia não proliferativa. Todos os pacientes devem ser rastreados anualmente, ou mais frequentemente, dependendo dos resultados. Mulheres com diabetes são rastreadas com mais frequência durante a gravidez e no período pós-parto, devido a um aumento do risco de progressão da retinopatia diabética.

Exames oftalmológicos devem ser realizados por um oftalmologista ou optometrista experiente em diagnósticos de retinopatia diabética. No Reino Unido, um serviço de triagem anual de retinopatia é fornecido para todos os pacientes com diabetes. Qualquer paciente com retinopatia progressiva detectada no rastreio é encaminhado a um oftalmologista para acompanhamento e, se necessário, tratamento. A classificação do Comitê Nacional do Reino Unido de Rastreio da Retina baseia-se na presença ou ausência tanto de retinopatia (classificada de R0 a R3) quanto maculopatia (classificada em M0 ou M1) (Quadro 16.1).

QUADRO 16.1 O programa de rastreio nacional do Reino Unido para o sistema de classificação de retinopatia diabética.

R0 – Sem retinopatia

R1 – Alterações de base (microaneurismas, exsudatos não envolvendo a mácula)

R2 – Alterações preproliferativas (anormalidades venosas, anomalias microvasculares intrarretinianas, exsudatos moles)

R3 – Retinopatia proliferativa (formação de novos vasos, hemorragia vítrea, *rubeosis iridis*)

M0 – Sem atribuição de maculopatia

M1 – Maculopatia exigindo encaminhamento para oftalmologia (hemorragias maculares, exsudatos maculares e edema macular ou isquemia)

Inicialmente, existe um acréscimo na perfusão retinal. Retinopatia de fundo indica a formação de microaneurismas e exsudatos duros. Hemorragias em forma de chama ou pontuais e em forma de borrão podem ser seguidas de ruptura de microaneurismas. Os capilares da retina podem vaziar; o vazamento na região macular pode causar maculopatia. A maculopatia é caracterizada pela formação de exsudatos duros em estreita proximidade com a fóvea, juntamente com edema e isquemia da região da mácula. Ela é mais comum no diabetes tipo 2 do que no tipo 1, e é a causa mais comum de perda de visão.

A retinopatia pré-proliferativa é diagnosticada com base na presença de pontos de lã de algodão (exsudatos moles), anomalias microvasculares intrarretinianas e *loops* venosos com oclusão arterial. Exsudatos moles ocorrem quando existe infarto da camada de fibras nervosas. Anomalias microvasculares intrarretinianas resultam de leitos capilares dilatados de oclusão capilar. Isquemia retiniana contínua e hipóxia resultante da oclusão de pequenos vasos desencadeiam a liberação de fatores angiogênicos, tais como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A neovascularização da retina leva à retinopatia proliferativa. Esses vasos recém-formados são vulneráveis à ruptura, levando a hemorragias vítreas intraoculares e perda visual. A neovascularização está ainda associada ao tecido fibroso, podendo causar tração e desprendimento da retina ou hemorragia do vaso lacrimal. A formação de novos vasos sobre a íris é conhecida como rubeose ou *rubeosis iridis* e pode levar ao glaucoma. A retinopatia proliferativa é mais comum no diabetes tipo 1 com uma prevalência de aproximadamente 25% após 15 anos.

O rígido controle da glicemia e da pressão arterial reduz a incidência e a progressão da retinopatia diabética. No entanto, melhorar o controle glicêmico deve ser um processo gradual, visto que um agravamento transitório da retinopatia foi relatado com rápida melhora no controle da glicemia. O tabagismo deve ser desencorajado. Tratamento de fotocoagulação com *lasers* de xeônio e argônio fotocoagulação é eficaz na redução da perda visual em retinopatia proliferativa e maculopatia. A fotocoagulação visa destruir o tecido hipóxico da retina. A fotocoagulação pan-retiniana pode ser realizada em pacientes com retinopatia proliferativa grave. A fotocoagulação focal com *laser* é aplicada ao edema macular e ao extravasamento de vasos. Contudo, este tratamento não reverte a visão que já foi perdida antes do início do tratamento. Após a terapia, alguns pacientes apresentam constrição do campo visual e cegueira noturna. Vitrectomia pode ser considerada em pacientes com hemorragia vítrea e isso melhora a recuperação visual. Novas terapias para edema macular estão atualmente sob investigação e incluem

injeções intravítreas de esteroides e uso de antagonistas de VEGF. Injeções intravítreas de esteroides podem ser utilizadas nos casos de perda persistente da visão e quando o tratamento convencional tiver falhado. Essa terapia é eficaz, mas os efeitos adversos englobam aumento do risco de catarata e da pressão intraocular. As preocupações com a inibição crônica de VEGF referem-se à neurotoxicidade e a eventos tromboembólicos, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e tromboembolismo.

Outras complicações

Diabetes Brittle

O diabetes Brittle (ou hiperlável, lábil, descompensado ou instável) é um termo sem uma definição universalmente aceita. Em 1977, Tattersall usou uma definição clínica, descrevendo: “o paciente cuja vida está sendo constantemente interrompida por episódios de hipo ou hiperglicemia, independentemente das suas causas”. Tal definição foi modificada por vários autores.

As causas do diabetes Brittle incluem alterações psicológicas tais como transtornos alimentares (p. ex., bulimia), distúrbios de personalidade, distúrbios da comunicação e comportamento manipulativo. Tais fatores são frequentemente interrogados se um bom controle glicêmico puder ser conseguido no hospital pelo uso de insulina subcutânea ou intravenosa administrada por enfermeiros. Se a terapia com insulina intravenosa falhar em alcançar um bom controle glicêmico, em seguida, uma causa orgânica deve ser procurada. Estes incluem: regime de insulina inadequado, doenças intercorrentes como doenças da tireoide, doença de Addison, lúpus eritematoso sistêmico (por meio de anticorpos à insulina ou o seu receptor), distúrbios da motilidade intestinal (absorção irregular de alimentos) e interações com outros medicamentos (prescritos ou não). Problemas relacionados com as injeções de insulina como falha técnica, anormalidades da anatomia local (p. ex., lipo-hipertrofia) ou subcutânea, fluxo de sangue no tecido (p. ex., durante o exercício) e mudanças das necessidades de insulina em várias fases do ciclo menstrual são práticas bem reconhecidas.

Acidose tubular renal do tipo 4

A hipoaldosteronismo hiporreninêmico ou acidose tubular renal do tipo 4 (do inglês, *type 4 renal tubular acidosis* – RTA) pode ser uma manifestação da nefropatia diabética, particularmente em pacientes mais idosos. Apresenta-se com uma acidose metabólica hipercalemica hiperclorêmica, que é fora de proporção com qualquer comprometimento da função renal. A RTA tipo 4 é frequentemente desmascarada pela inibição da ECA ou ARB, particularmente quando usado em combinação com outros agentes que podem aumentar as concentrações de potássio no plasma (p. ex., espironolactona). A natureza exata do defeito nessa condição não é clara. A incapacidade do aumento da secreção de renina em resposta à postura ou restrição de sódio sugere um defeito intersticial (justaglomerular), mas não foi descrita nenhuma correlação anatômica que explique tal fato. A insuficiência da liberação de aldosterona ao ser estimulada diretamente pela hipercalemia resultante sugere a possibilidade de disfunção concomitante da zona glomerulosa adrenal, embora isso possa simplesmente ser uma consequência da hiporeninaemia crônica.

Quando a hipercalemia é modesta e estável (concentração sérica de potássio < 6,0 mmol/L), uma observação cuidadosa pode ser tudo o que é necessário, mas elevações mais acentuadas demandam medidas como parar com as drogas agressoras (inibidores da ECA/ARB, betabloqueadores, anti-inflamatórios não esteroidais, diuréticos poupadores de potássio etc.); prescrição de uma dieta pobre em potássio (restrição de potássio); uso de diuréticos poupadores de potássio (tiazídicos, diuréticos de alça) e/ou de bicarbonato de sódio (embora isso possa levar ao edema). Um diagnóstico diferencial de hipoadrenalismo autoimune pode exigir a exclusão (especialmente em indivíduos mais jovens com diabetes tipo 1). Nos casos ocasionais particularmente graves e refratários, pode ser necessário o tratamento com fludrocortisona.

EMERGÊNCIA NO DIABETES

Emergências médicas gerais (p. ex., acidente vascular cerebral) em pessoas com diabetes geralmente são tratados da mesma forma que em indivíduos sem diabetes, embora seja necessário um acompanhamento frequente de glicose no sangue. Emergências diabéticas específicas são discutidas como entidades específicas, embora possam ocorrer formas mistas. Emergências diabéticas são comuns na prática clínica e a abordagem desses pacientes requer um diagnóstico preciso da condição e um controle adequado.

Cetoacidose diabética

Cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave do diabetes tipo 1 e pode ser fatal. É caracterizada por hiperglicemia, acidose e cetonemia. Aproximadamente 30% dos pacientes com diabetes melito tipo 1 apresentam a cetoacidose. Felizmente,

o aparecimento desse quadro em pacientes recém-diagnosticados tende a ser mais lento que em indivíduos diabéticos diagnosticados há mais tempo, talvez por causa da retenção de alguma secreção de insulina residual. Infecções são encontradas em torno de 35 a 55% dos pacientes com cetoacidose. Erros ou omissões no tratamento contam para outros 30%. As características clínicas incluem desidratação, choque, vômitos, dor abdominal, acidose (com respiração compensatória de Kussmaul e, em alguns casos, um hálito de cetose) e consciência prejudicada.

Quatro mecanismos predisõem a cetoacidose: deficiência de insulina, excesso de hormônios contrarreguladores, jejum e desidratação. Destes, o mais importante é a deficiência de insulina. Os mecanismos do desenvolvimento de CAD são mostrados na **Figura 16.1**. Em um círculo vicioso, hiperglicemia e lipólise excessiva causam desidratação e altas concentrações circulantes de NEFA. A acidose e a desidratação resultante aumentam ainda mais a secreção de hormônios contrarreguladores. Acidose, desidratação, hormônios contrarreguladores e excesso de lipólise induzem resistência à insulina, aumentando, assim, a hiperglicemia e a lipólise. Catabolismo proteico e hipertrigliceridemia também ocorrem e agravam a situação.

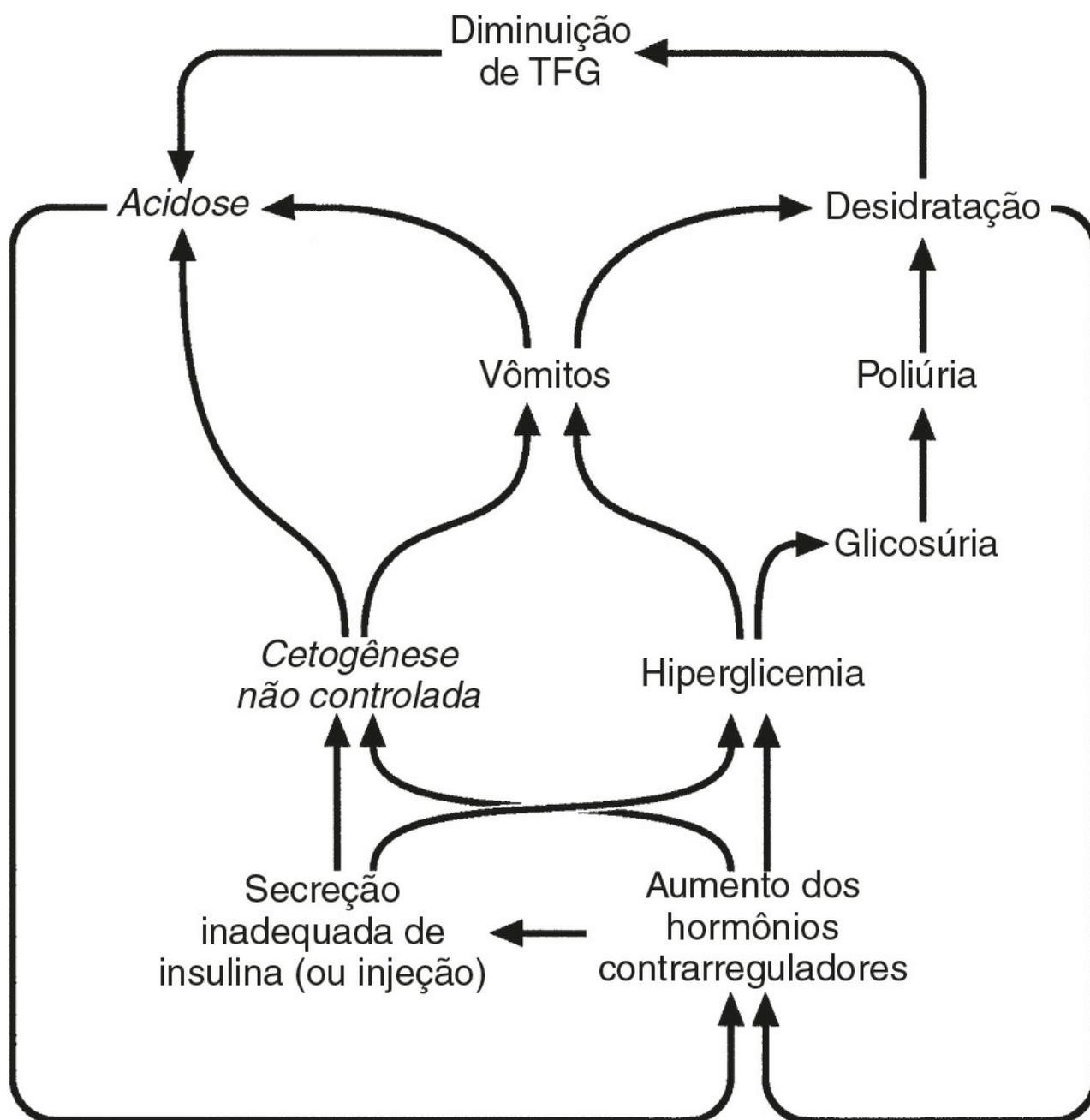


FIGURA 16.1 ■ Os círculos viciosos nos estados de cetoacidose e hiperosmolaridade. Em ambas as condições, os eventos iniciais causam um aporte inadequado inicial de insulina e hiperglicemia. Na cetoacidose, ambos os ciclos de acidose e desidratação ocorrem. Caracteres em *itálico* estão restritos à cetoacidose. TFG, taxa de filtração glomerular.

Raramente, os pacientes podem apresentar cetoacidose normoglicêmica; isso geralmente ocorre em situações em que exercício, fome ou, ocasionalmente, uma infecção são os principais agentes precipitantes da cetose. Frequentemente ela é vista quando um paciente toma insulina suficiente em um bôlus para diminuir a glicose do sangue, mas não foi exposta à insulina por

um período suficientemente longo para suprimir cetogênese; enquanto cetonas existentes são degradadas. O diagnóstico diferencial importante de cetoacidose alcoólica deve ser considerado nessas circunstâncias (veja a seguir), particularmente quando um paciente desnutrido começa um consumo abusivo de álcool por um período de vários dias. Apesar do uso infeliz do termo “coma diabético”, é raro um paciente com CAD ter um coma verdadeiro; no entanto, ele apresenta, de fato, alguma insensibilidade sensorial. Quando isso ocorre, outras razões como a meningite bacteriana ou um evento cerebrovascular devem ser firmemente consideradas no diagnóstico.

Características bioquímicas

Características bioquímicas da CAD incluem hiperglicemia, cetose (cetonemia e cetonúria), acidose metabólica e uremia. As concentrações de creatinina não podem ser mensuráveis com precisão na presença de cetonemia grave. A cetose característica é uma consequência do aumento da lipólise e diminuição da síntese de gordura. O excesso de acetil-CoA derivado de beta-oxidação de ácidos graxos é convertido em corpos cetônicos, acetoacetato e beta-hidroxibutirato com alguma descarboxilação da primeira para a acetona.

Testes no leito podem demonstrar altas concentrações de glicose no sangue, glicosúria e cetonúria. As concentrações plasmáticas de beta-hidroxibutirato são geralmente três vezes mais elevadas que as de acetoacetato, e a proporção pode ser ainda maior se existir acidose láctica, de modo que o grau de cetose pode ser subestimada ou não reconhecida por testes de urina para acetoacetato (Cap. 15). Isso também é importante no planejamento da recuperação de cetoacidose em que a cetonúria (detecção de acetoacetato) pode aumentar em uma altura em que o paciente está, por todas as outras medidas, melhorando e contornando a cetonemia. Esse efeito ocorre conforme o estado *redox* mitocondrial melhora sob condições de aumento da oferta de oxigênio tecidual e sob reduzida acidose, favorecendo a formação de acetoacetato a partir de beta-hidroxibutirato. Alguns resultados típicos bioquímicos de cetoacidose são mostrados no Quadro 16.2.

QUADRO 16.2

Valores laboratoriais iniciais típicos na cetoacidose diabética.

- [glicose] plasmática ~35 mmol/L
- $[K^+]$ plasmática > 5,3 mmol/L: diminuição de corpo inteiro geralmente de 6,0 mmol/kg de peso corporal
- $[Na^+]$ plasmática ~130 mmol/L: esgotamento de corpo inteiro geralmente de 8,0 mmol/kg de peso corporal
- [ureia] plasmática > 15 mmol/L
- [creatinina] plasmática > 150 mol/L (se possível, medir na presença de cetonaemia grave)
- [cetonas] (beta-hidroxibutirato e acetoacetato) plasmática > 15 mmol/L
- $[Mg^{2+}]$ plasmática < 0,70 mmol/L: depleção de corpo inteiro geralmente de 0,5 mmol/kg de peso corporal
- [fosfato] plasmática > 1,2 mmol/L: diminuição de corpo inteiro geralmente de 1,0 mmol/kg de peso corporal
- Amilase plasmática 500 a 1.000 U/L
- Osmolaridade do plasma ~325 mmol/kg; esgotamento da água de corpo inteiro geralmente de 75 a 100 mL/kg de peso corporal; isto é, em 7 L em um adulto típico
- Gases no sangue arterial:
 - $[H^+] > 50$ nmol/L (pH < 7,30)
 - $PaCO_2 < 3,52$ kPa
 - $PaO_2 > 12$ kPa
 - $[HCO_3^-] < 18$ mmol/L
- Intervalo aniônico ($[Na^+] + [K^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) > 20$ mmol/L

Controle

A chave para um controle bem-sucedido de cetoacidose é a instituição precoce da terapêutica clínica e avaliações clínicas e bioquímicas repetidas do paciente. Os elementos essenciais do tratamento de cetoacidose são para substituir as perdas de fluido e para reverter o distúrbio metabólico subjacente com a infusão intravenosa contínua de insulina. A remoção da cetona ocorre principalmente através de excreção renal e oxidação.

Medidas gerais. Tal como outras emergências médicas, a estabilização inicial com atenção às vias aéreas, respiração e circulação devem preceder a avaliação detalhada. Recomenda-se que as concentrações venosas (em vez de arteriais) dos gases sanguíneos e de íons de hidrogênio (pH), e as concentrações de bicarbonato e potássio devem ser usadas para orientar o controle. Investigações adequadas, incluindo a cultura de sangue e radiografia de tórax, devem ser realizadas em caso de suspeita de infecção, mas a constatação de uma leucocitose neutrófila não implica, por si só, a sua presença. Embora a dor abdominal e uma maior atividade da amilase não necessariamente apontem para a presença de pancreatite ou outra emergência intra-abdominal, deve-se ter em mente a possibilidade de que a CAD pode ter sido precipitada por essa disfunção.

Fluidos. A reposição de líquidos tem como objetivo restaurar o volume circulatório (e, assim, aumentar a taxa de depuração da cetona) e corrigir o desequilíbrio eletrolítico. Há discordância quanto à taxa e o tipo de reposição de líquidos ideal na

CAD, com base, em parte, em receios de provocar edema cerebral. No Reino Unido, solução salina 0,9% é utilizada como fluido de escolha para a substituição inicial, visto que esta está prontamente disponível e é fornecida, misturada com potássio, nas concentrações requeridas, caso seja necessária. A desvantagem da utilização de 0,9% de solução salina é a acidose metabólica hiperclorêmica, o que pode levar a uma recuperação mais lenta da acidose devido à vasoconstrição renal. Solução de Hartmann é muitas vezes menos facilmente disponível e contém uma concentração fixa, relativamente baixa, de potássio.

Orientações pediátricas recomendam a reposição cautelosa de líquidos durante 48h. Para os adultos, a reposição de líquidos inicial é geralmente rápida nas primeiras horas, mas isso deve ser feito com cautela em jovens (ver a seguir, onde está explicado o maior risco de eles sofrerem edema cerebral).

Quando as concentrações de glicose no sangue caem abaixo de 14 mmol/L, é importante iniciar uma infusão de glicose a 10% para evitar a hipoglicemia, enquanto a infusão de insulina é mantida (normoglicemia é frequentemente atingida antes da resolução da cetose e acidose).

Autoridades americanas defendem uma “correção” da medida da concentração sérica de sódio para uma diluição, o que resulta no movimento osmótico de água intracelular para os compartimentos intersticial e intravascular hiperglicêmicos. Várias fórmulas têm sido sugeridas, mas talvez a mais aceita seja a de adicionar 1,6 mmol/L de concentração sérica de sódio medida para cada 5 mmol/L, de modo que a concentração de glicose no plasma exceda a 5 mmol/L. Se o sódio corrigido começar a se elevar acima do intervalo de referência, deve ser considerada uma mudança para 0,45% de solução salina. A possibilidade de que a hipertrigliceridemia, por vezes encontradas na CAD, pode dar origem ao pseudo-hiponatremia também deve ser considerada, especialmente se o plasma estiver visivelmente lipêmico.

Em geral, a substituição de ~6 L de fluido durante as primeiras 24h é apropriado para a maioria dos pacientes, com a atenção de corrigir o choque rapidamente no seu início e de depois proceder para a redução da taxa de substituição. Poliúria, se ainda estiver presente, não vai diminuir imediatamente após o início da terapia, por isso é importante perfundir fluido suficiente para alcançar um balanço hídrico positivo.

Insulina. O objetivo é proporcionar insulina suficiente para a supressão da cetogênese sem causar queda precipitada da glicose no sangue ou hipocalemia desnecessária como resultado do movimento intracelular de potássio induzido por insulina. Na prática, a velocidade de infusão de insulina necessária para alcançar este objetivo irá variar entre pacientes, e ao longo do tempo no mesmo paciente, dado que a depuração da cetona diminui a resistência à insulina induzida por corpos cetônicos. No entanto, é característica uma taxa inicial de 0,1 U/h por kg de peso corporal. A taxa pode ser aumentada se a recuperação estiver lenta. As doses iniciais de insulina bólus já não são recomendadas.

Os pacientes que geralmente usam insulina de ação prolongada (detemir ou glargina) devem continuar com suas injeções subcutâneas, de modo a proporcionar um fornecimento basal de insulina; isso vai facilitar o controle glicêmico quando eles finalmente voltarem a seus regimes normais de insulina subcutânea quando a infusão de insulina intravenosa for descontinuada.

Taxas de infusão variáveis de insulina previamente utilizadas não são mais usadas (*sliding scales*). Elas foram concebidas para corrigir a glicose no sangue o mais rápido possível, em vez de possibilitar que apenas insulina suficiente seja perfundida para suprimir a cetogênese pelo tempo que for necessário para oxidar ou excretar as cetonas já presentes na circulação. O perigo era, portanto, que grandes doses de insulina eram dadas nas primeiras horas, o que resultava na queda demasiadamente rápida da glicose do sangue, e na importância de trocar para 10% de glicose antes da substituição suficiente de salina ou na necessidade de reduzir a taxa de infusão a um nível que é insuficiente para suprimir a cetogênese.

Deveria ser observado que os principais determinantes da redução da glicose no sangue no início de CAD são a expansão do seu volume de distribuição e o restauo de uma taxa de filtração glomerular normal, em vez da absorção de glicose mediada por insulina em células sensíveis à insulina.

Potássio, magnésio e fosfato. Embora a depleção de potássio no corpo todo seja comum na CAD, a concentração inicial de potássio sérico pode ser baixa, normal ou alta. O potássio não deve ser administrado até se tornar evidente que o paciente está urinando mais e que a função renal foi avaliada. Concentrações de potássio podem cair vertiginosamente com o tratamento com insulina e o monitoramento frequente é necessário, especialmente durante as fases iniciais da terapia. As taxas de substituição inicial de 5 a 20 mmol/h (em geral, 10 mmol/h), dependendo da concentração de potássio no soro, costumam ser apropriadas se o potássio no soro estiver dentro do intervalo de referência. A substituição deve ser recusada se a concentração de potássio for > 5,5 mmol/L; se for < 3,3 mmol/L, uma maior taxa de perfusão pode ser necessária (por monitoramento cardíaco), e a infusão de insulina pode ser suspensa.

Concentrações de fosfato e magnésio também podem cair após o início do tratamento. Embora não haja provas concretas para apoiar o uso rotineiro da substituição do fosfato na CAD, há uma boa razão para supor que a hipofosfatemia grave (ou seja, < 0,35 mmol/L) pode ser danosa. Consequências da hipofosfatemia grave incluem fraqueza do músculo respiratório e outros, anemia hemolítica e função cardíaca sistólica reduzida; estes provavelmente levam a uma redução da geração de ATP por causa da limitação do substrato. Hipofosfatemia severa é mais provável de ocorrer quando CAD é sobreposta a uma

desnutrição crônica. Parece razoável sugerir que a hipofosfatemia grave e sintomática deve ser tratada, sob tais circunstâncias, por exemplo, com 20 mmol em 1 L de fluido intravenoso ao longo de várias horas. Alguns especialistas recomendam que a reposição de potássio deva ser dada em conjunto com uma mistura de sais de cloreto (2/3) e fosfato (1/3).

Bicarbonato. Não se recomenda o uso de bicarbonato para corrigir a acidose. Isso é por causa dos riscos de hipocaliemia, hipocalcemia, aumento paradoxal da acidose do fluido cerebrospinal, piora da acidose intracelular e hipóxia (por meio de um desvio para a esquerda na curva de dissociação de oxigênio), possível maior risco de edema cerebral (ver a seguir), atraso na queda na concentração de lactato sanguíneo e incremento da cetogênese.

Edema cerebral. O edema cerebral é uma das complicações mais temidas da cetoacidose, ocorrendo particularmente de forma frequente em crianças e adolescentes, sendo a principal causa de morte nestes nessa condição. Ele ocorre em aproximadamente 1% dos casos de cetoacidose diabética em crianças e adolescentes e tem uma mortalidade de até 90%, apesar do tratamento agressivo com manitol, intubação e ventilação mecânica. As associações mais consistentes ao subsequente desenvolvimento do edema cerebral são acidoses mais severas no momento inicial, grande quantidade administrada de insulina na primeira hora e volumes mais elevados de fluido nas primeiras 4 horas. Contrariamente à suspeita popular, nenhuma associação inicial à concentração de sódio no soro (corrigido ou não para a glicose) foi mostrada de forma consistente, embora tenha sido sugerido que as pessoas que desenvolvem um edema cerebral podem ter uma tendência em diminuir as concentrações de sódio corrigidos conforme o tratamento progride.

Resolução. Uma vez o bicarbonato sérico excedendo 18 a 20 mmol/L, o foco do tratamento deve ser a reversão da glicose no sangue para o controle, e a insulina intravenosa deve ser continuamente administrada no *sliding scale*. Insulina subcutânea é recomendada assim que o paciente passar a comer, não necessitando de insulina por via intravenosa por outras razões (p. ex., sepsis). Como discutido anteriormente, um aumento aparente na cetose, com base em testes de urina *dip-stick*, não é necessariamente importante, e não precisam de terapia direta nessa fase, caso todos os outros parâmetros sejam satisfatórios.

Depois de um episódio de cetoacidose, os pacientes devem ser sempre considerados dependentes de insulina e tratados com insulina (mesmo que eles não tenham sido originalmente). Medidas para reduzir o risco de novos episódios devem ser tomadas se for o caso (p. ex., reforçando a educação, mudando de terapia).

Estado hiperglicêmico hiperosmolar

Apresentação e características clínicas

O estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) era conhecido anteriormente como hiperglicemia hiperosmolar não cetótica. As características clínicas são desidratação, hiperglicemia grave (glicose no sangue geralmente > 30 mmol/L) e um estado hiperosmolar (osmolaridade do sangue > 330 mmol/kg). Por definição, a cetose não é significativa com as cetonas na urina abaixo de '+' ou cetonas no sangue < 1,0 mmol/L. Concentração de íons de hidrogênio no sangue é geralmente < 50 nmol/L (pH > 7,3) com um bicarbonato normal, apesar de a coexistência da acidose láctica da sepsis ou decorrente de infarto do miocárdio poder levar à acidose mais grave. Os pacientes podem apresentar sintomas osmóticos como poliúria, polidipsia, sede, perda de peso e vômitos, e ficam desidratados. Sonolência e coma podem ocorrer como resultado da alta osmolaridade do plasma; reposição volêmica inadequada leva à lesão renal aguda, e a mortalidade é mais elevada que na CAD.

O EHH ocorre principalmente em indivíduos idosos com diabetes tipo 2, e a maioria dos casos é com indivíduos com idade acima de 60 anos. Cerca da metade dos pacientes não é previamente diagnosticada com diabetes. Muitos casos resultam de apresentação tardia do diabetes com eventos cardiovasculares coincidentes ou infecções (mais comumente pneumonia ou sepsis urinária). O ciclo hiperglicemia, desidratação e aumento de hormônios contrarreguladores, coincidente com uma história de sintomas osmóticos, é semelhante ao que ocorre na CAD, mas pode ser mais grave por conta da apresentação tardia, devido à ausência de uma cetoacidose significativa. A hipernatremia característica (Quadro 16.3) é causada por reabsorção renal de sódio em resposta à hipovolemia, juntamente com diurese osmótica e glicosúria, causando uma persistente perda de água livre. O EHH geralmente ocorre em indivíduos que tenham apenas uma deficiência marginal de insulina, e sua insulinemia possibilita a captação de glicose de forma suficiente, e o efeito antilipolítico para evitar os problemas lipolíticos e cetóticos observados na cetoacidose.

QUADRO 16.3

Valores laboratoriais iniciais típicos no estado hiperglicêmico hiperosmolar.

- Glicose ~60 mmol/L ou 1081 mg/dL
- [K⁺] plasmática ~4,0 mmol/L: depleção de corpo inteiro geralmente de 10,0 mmol/kg de peso corporal
- [Na⁺] plasmática ~155 mmol/L: diminuição de corpo inteiro geralmente de 8,0 mmol/kg de peso corporal
- [ureia] plasmática ~55 mmol/L
- [creatinina] plasmática ~400 mmol/L

- Esgotamento da água do corpo inteiro geralmente de 80 a 120 mL/kg peso do corpo; isto é, 8 L em adulto típico
- Gases no sangue arterial:
 - $[H^+] < 50 \text{ nmol/L}$ ($pH > 7,30$)
 - P_aCO_2 : normal
 - P_aO_2 : normal (baixo se tromboembolismo venoso ou pneumonia)
 - $[HCO_3^-] \sim 18 \text{ mmol/L}$ (lactato geralmente um pouco elevado no sangue)
- Intervalo aniônico $< 20 \text{ mmol/L}$

Controle

O controle de EHH é semelhante ao do CAD. A reposição de fluidos é o pilar do tratamento, mas é necessário monitoramento cuidadoso para evitar sobrecarga de líquidos, o que pode resultar em complicações como edema pulmonar. As necessidades de insulina são geralmente menores na EHH do que na CAD. A concentração de glicose no plasma geralmente declina de forma relativamente rápida, após a instituição terapêutica da insulina, uma vez que os pacientes são geralmente menos agudamente resistentes que os pacientes com cetoacidose. A reidratação irá expandir o volume da distribuição de glicose, diminuindo a sua concentração, e a restauração de uma boa produção de urina irá permitir que a glicose seja excretada em quantidades significativas (até cerca de 250 mmol/L). Juntamente com a absorção independente da insulina nos tecidos, o resultado é que a concentração de glicose no sangue tende a cair muito rapidamente com a melhora inicial, mesmo se não for administrada nenhuma insulina. Queda brusca de glicose ou osmolaridade do plasma podem predispor edema cerebral, incentivando a circulação de água do plasma para o sistema nervoso central, e a maioria das autoridades recomenda que a concentração de glicose no sangue deve, se possível, ser reduzida a uma taxa de não mais de $\sim 3 \text{ mmol/L/h}$. Por essa razão, a infusão de insulina é necessária apenas em quantidades muito baixas (p. ex., 0,5 a 1 U/h) nas fases iniciais do tratamento. Existem controvérsias quanto à escolha ideal de reposição de líquidos. Enquanto alguns defendem o uso de fluidos hipotônicos (p. ex., 0,45% de solução salina) a seguir ao restauro do volume intravascular adequado, outros argumentam que a solução salina normal (0,9%) tem efeito hipotônico para o plasma do paciente e é menos provável que cause rápida queda na osmolalidade do plasma, o que poderia aumentar o risco de edema cerebral.

Um dos principais problemas no tratamento de EHH é a hipernatremia grave que frequentemente ocorre nas primeiras horas a seguir ao início da terapia. Iniciar o tratamento com fluido e insulina geralmente induz uma diminuição nas concentrações de glicose no plasma e de ureia e, conseqüentemente, da pressão osmótica. No entanto, a hipernatremia geralmente se desenvolve durante esse período, pelo fato de a queda da osmolaridade possibilitar que a água reequilibre-se em células desidratadas, enquanto a perda de água livre através do rins continua. Uma vez que existe menos acidose e mais desidratação profunda, deficiências de potássio no plasma são geralmente menos que aquelas que ocorrem na CAD. A depleção do volume intravascular aumenta a viscosidade do plasma, resultando em um estado de hipercoagulabilidade e acidente vascular cerebral, trombose venosa e infarto do miocárdio são causas comuns de mortalidade. A heparina é, portanto, recomendada como profilaxia contra a trombose. Comorbidades que podem ter precipitado o episódio devem ser tratadas; por exemplo, infecções podem exigir o tratamento antibiótico.

Após um tratamento bem-sucedido de EHH, a gravidade da intolerância à glicose residual pode diminuir e o paciente pode, muitas vezes, ser tratado com sucesso somente com dieta, embora muitos utilizem inicialmente aplicações de insulina. Os pacientes devem ser instruídos sobre medidas para evitar fatores indutores no futuro. Em todas as fases, é importante envolver a equipe de diabetes no tratamento de pacientes com EHH.

Outras acidoses metabólicas

Em indivíduos diabéticos, a maioria dos episódios de acidose é de cetoacidose diabética. Outras acidoses metabólicas foram amplamente discutidas no [Capítulo 5](#). O diagnóstico diferencial de uma acidose metabólica em um indivíduo diabético pode ser problemático se ocasionalmente for esquecido que pacientes com diabetes podem, por vezes, desenvolver acidose como resultado de outras condições tais como infecção grave, insuficiência renal e intoxicação por salicilato. Problemas de diagnóstico também podem surgir quando existe um quadro misto (p. ex., cetoacidose diabética e acidose láctica secundária à sepsis, ou cetoacidose alcoólica ocorrendo em um paciente com diabetes). A acidose láctica associada à metformina e a acidose tubular renal tipo 4 foram discutidas anteriormente neste capítulo.

Cetoacidose alcoólica

Nessa seção, é incluída ainda a cetoacidose alcoólica, dado que, ocasionalmente, apresenta um diagnóstico diferencial difícil do CAD (sobretudo tendo em consideração que este último pode, ocasionalmente, estar presente com uma concentração apenas ligeiramente elevada de glicose no sangue) e o tratamento é distinto sob vários aspectos importantes. Essa condição se

apresenta com cetoacidose e concentrações baixas, normais ou ligeiramente elevadas de glicose no plasma (raramente > 12 mmol/L ou 216 mg/dL). Os pacientes geralmente têm baixa ingestão nutricional por um longo período, com consumo alcoólico compulsivo, muitas vezes associado a vômitos.

A cetose é promovida pela falta de ação da insulina em situações de fome, tornado possível a mobilização de NEFA, que fornece o substrato para a formação de corpos cetônicos como um combustível alternativo. Baixas concentrações de insulina evitam a utilização de corpos cetônicos pelos tecidos sensíveis à insulina e a desidratação prejudica a excreção de cetona pelos rins. Hipercortisolemia e altas concentrações de hormônio de crescimento e catecolaminas melhoraram a liberação de ácidos graxos e conseqüente cetogênese hepática sobre a deficiência de insulina.

A cetogênese é potencializada pela inibição do metabolismo hepático da Acetil-CoA devido à ação de hormônios contrarreguladores como glucagon, cortisol e catecolaminas segregadas em resposta tanto à hipoglicemia quanto à retenção do volume de fluido extracelular (o que restringe também a eliminação urinária de cetona). Além disso, o metabolismo do álcool depleta a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) celular. A razão aumentada de NADH em relação à NAD⁺ leva a uma maior proporção de beta-hidroxibutirato relativamente ao acetoacetato. Ele também restringe a formação de piruvato a partir do lactato, levando ao acúmulo de lactato e do esgotamento de piruvato, um substrato gluconeogênico. Assim como na CAD, alterações no estado *redox* mitocondrial favorecem o beta-hidroxibutirato sobre a produção de acetoacetato. Uma disfunção no complexo ácido-base resultado dos efeitos conjuntos de cetose, que causam acidose metabólica, e a combinação da redução do fluido extracelular e vômitos, que levam à alcalose metabólica, com a [H⁺] final (pH), não necessariamente refletem a gravidade dos desarranjos metabólicos presentes. O tratamento difere de cetoacidose diabética pelo fato de, neste, não ser necessária a insulina (exceto se o paciente já tiver diabetes), e a infusão de glicose (que deve ser precedida de reposição de tiamina) constitui a base do tratamento, juntamente com a reposição de líquidos e eletrólitos.

CONTROLE DO DIABETES EM AMBIENTE HOSPITALAR

O controle do diabetes no ambiente hospitalar apresenta uma série de desafios e tem o potencial de afetar o resultado dos pacientes. O bom controle glicêmico tem um papel reconhecido na recuperação de uma infecção, melhorando a cicatrização de feridas e, no parto, em evitar a hipoglicemia neonatal. No primeiro estudo DIGAMI 1, o tratamento com insulina, em comparação com o tratamento convencional de redução de glicose, melhorou a sobrevivência de pacientes com infarto agudo do miocárdio e diabetes tipo 2. O benefício do tratamento com insulina não foi confirmado no segundo ensaio DIGAMI (DIGAMI 2), no qual a insulina foi associada a um risco aumentado de eventos cardíacos não fatais, enquanto a metformina pareceu ser protetora contra o risco de morte. Portanto, o tipo de tratamento de redução de glicose utilizada pode influenciar o resultado clínico.

Há evidências conflitantes em relação à mortalidade e à utilização da terapia intensiva de insulina, a fim de alcançar o controle glicêmico rígido no ambiente hospitalar. Dados recentes sugerem que o uso de insulino terapia intensiva não reduz a mortalidade ou o tempo de internação em comparação com controles menos rigorosos, e pode ainda levar ao incremento do risco de hipoglicemia. Isso pode refletir o acréscimo da prevalência de “hiperglicemia de estresse” em pacientes hospitalizados, ou pode ser devido à ação alterada da insulina *per se* em casos sérios e que afeta o prognóstico.

Muitos pacientes admitidos no hospital exigirão mudanças a serem feitas em seu tratamento de diabetes, pelo menos temporariamente. Essas alterações podem ser exigidas pela necessidade do jejum, da utilização de agentes como glicocorticoides ou inotrópicos (que podem afetar diretamente a concentração de glicose no sangue), quando se é administrado material de contraste radiológico (o que requer cuidado na utilização de metformina), onde existe, mesmo que temporariamente, aumento do risco de lesão renal aguda ou outras condições associadas à acidose láctica (também com metformina, consulte a [Tabela 16.1](#)) ou durante a isquemia do miocárdio (possivelmente representam um risco com algumas sulfonilureias). Alguns pacientes, cuja concentração de glicose no sangue é elevada durante uma doença aguda, mas que ou não foram previamente diagnosticados com diabetes ou cuja concentração de glicose no sangue posteriormente volta a níveis inferiores ao limiar para o diagnóstico do diabetes, podem ter a “hiperglicemia de estresse”.

A hospitalização apresenta a oportunidade para uma revisão geral do controle e orientação sobre o diabetes: de fato, para alguns pacientes, tal intervenção repentina pode representar o único contato formal com o serviço de diabetes. Também apresenta uma oportunidade para triagem de diabetes na faixa da população relativamente de alto risco.

O controle perioperatório de pacientes com diabetes minimiza as alterações na glicemia provocadas pelo estresse da cirurgia. A maioria dos hospitais terá protocolos formais para o controle da glicose pré- e pós-cirúrgica. Pacientes com diabetes tipo 1 receberão insulina em todas as fases para evitar a cetoacidose diabética. Os pacientes com diabetes tipo 2 serão capazes de ser controlados por agentes orais, mas poderão necessitar de insulina em função da natureza do procedimento cirúrgico. Após a cirurgia, uma vez que a ingestão oral é adequada, a maioria dos pacientes será capaz de voltar aos seus regimes de tratamento originais.

GRAVIDEZ

Para a mãe e o feto, o diabetes pode afetar profundamente a gravidez em termos de metabolismo e desfechos. Fatores específicos que influenciam o controle em mulheres que estão grávidas incluem a presença de doença coexistente, se elas têm diabetes gestacional ou preexistente e se elas estão próximas do momento do parto.

Com diabetes preexistente, se um bebê é planejado, consulta pré-natal e cuidados são fundamentais para que o controle da glicemia e pressão arterial sejam otimizados e, assim, medicamentos que não são recomendados durante a gravidez (p. ex., estatinas, inibidores da ECA) podem ser substituídos. A ADA recomenda a pré-concepção da HbA1c < 53 mmol/mol (7%). O controle de lipídios é feito através de medidas dietéticas. Ácido fólico é prescrito para reduzir o risco de defeitos do tubo neural. Essas medidas aumentam as chances de concepção bem-sucedida e diminuem o risco de complicações, tais como anomalias congênitas e aborto ([Quadros 16.4 e 16.5](#)).

QUADRO 16.4

Potenciais complicações para o bebê durante a gravidez associadas a diabetes.

- Má formação congênita
- Poli-hidrâmnios
- Macrosomia
- Restrição de crescimento intrauterino
- Mortalidade intrauterina e ainda nascimento
- Hipoglicemia neonatal
- Mortalidade pós-parto
- Potencialmente, doenças como obesidade e diabetes podem surgir em uma fase posterior da vida

QUADRO 16.5

Potenciais complicações para a mãe durante a gravidez, associadas a diabetes.

- Progressão da retinopatia diabética
- Agravamento da gastroparesia
- Progressão de nefropatia diabética
- Complicações no parto devido à macrosomia

Na gravidez, a vigilância regular é importante: o controle glicêmico deve ser monitorado com medição regular das concentrações de glicose no sangue. A gravidez induz um estado de resistência à insulina que pode provocar a hiperglicemia. Isso pode levar a má formação fetal, macrosomia com complicações no parto, aumento da mortalidade perinatal e parto prematuro. Metas glicêmicas rigorosas são definidas intensificando o risco de hipoglicemia. O rastreamento da retina é importante nas pacientes por causa do risco aumentado de progressão da retinopatia diabética. Metas glicêmicas prandiais e pós-prandiais rigorosas são aconselhadas: recomendações do NICE são < 5,9 mmol/L (ou 106 mg/dL) em jejum e < 7,8 mmol/L (ou 140 mg/dL) após as refeições.

As necessidades de insulina geralmente aumentam durante a gravidez, pois, conforme a gravidez avança, há uma redução na sensibilidade à insulina impulsionada pelo lactogênio placentário. Essa mudança serve para desviar nutrientes e produtos da lipólise materna (ácidos graxos e cetonas) para o feto. É importante reconhecer que uma queda brusca da necessidade normal de insulina pode ser um sinal de alterações na função placentária que preconiza um parto iminente, e um contato próximo com a equipe obstétrica é necessário.

Durante o trabalho de parto, é importante monitorar as concentrações de glicose no sangue da mãe; a hiperglicemia materna é tratada por insulina intravenosa e infusões de dextrose. Na retirada da placenta, a resistência à insulina diminui drasticamente para valores de não gravidez. As pacientes com diabetes tipo 1 e aquelas com tipo 2 que estavam anteriormente na insulina pré-gravidez retornam para seus regimes de insulina antes da gravidez. Aquelas com diabetes tipo 2 preexistente, e que estavam anteriormente em tratamento hipoglicemiante oral e que desejam amamentar, podem continuar com metformina ou insulina (se elas estavam tomando durante a gravidez). Pacientes com diabetes gestacional ou diabetes tipo 2 preexistente tratadas com dieta não necessitam de qualquer medicação pós-parto, a menos que outros fatores (p. ex., sepse ou cirurgia) determinem o contrário. A metformina é segura durante a amamentação. Devem ser tomadas providências para que mulheres com diabetes gestacional façam um teste de tolerância à glicose oral cerca de 6 semanas após o parto, caso os valores de glicose no sangue pré-desempenho forem satisfatórios. Mulheres com diabetes gestacional têm um risco de aproximadamente 50% de desenvolver diabetes tipo 2 ao longo da vida, e devem ser aconselhadas sobre a prevenção e o reconhecimento, além de serem rastreadas regularmente.

CONCLUSÃO

O controle clínico bem-sucedido de diabetes melito requer uma compreensão dos efeitos da dieta e exercício físico sobre o controle glicêmico. O diabetes tipo 2 é responsável pela maioria dos casos de diabetes e, como aproximadamente 80% dos pacientes morrem de doenças cardiovasculares, é essencial proporcionar um controle otimizado de todos os fatores de risco, incluindo hipertensão e dislipidemia.

O controle a longo prazo de pacientes com diabetes também visa reduzir o risco de complicações microvasculares que afetam os rins, os nervos e os olhos. Os médicos precisam ser qualificados e experientes em estratégias que reduzam esses riscos e na identificação e manejo de complicações quando estas ocorrem.

A otimização do tratamento com a crescente gama de agentes hipoglicemiantes depende, em parte, de ter uma boa compreensão de seus mecanismos de ação. Os avanços na formulação de insulina e de produção de análogos de insulina também oferecem aos pacientes a possibilidade de um melhor controle glicêmico. Uma gestão eficaz das concentrações de glicose no sangue diminui os riscos de complicações crônicas e é particularmente importante durante uma doença grave intercorrente e na gravidez.

As emergências diabéticas agudas de cetoacidose diabética e o estado hiperglicêmico hiperosmolar ainda têm associação à morbidade e mortalidade. Sua administração depende da aderência cuidadosa de protocolos de tratamento que se baseiam em princípios fisiopatológicos claros. O monitoramento bioquímico frequente e apropriado de pacientes com essas situações de emergência é essencial para um bom resultado.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer as contribuições do Dr. Victor Lawrence e Dr. Simon Coppack, os autores deste capítulo na segunda edição deste livro.

Leituras sugeridas

Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's basic & clinical endocrinology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.

Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A et al. editors. Textbook of diabetes: A clinical approach. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell Scientific; 2010.

A descrição completa de todos os aspectos de diabetes.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.

O relatório de um estudo randômico multicêntrico que sustenta a importância de se alcançar a concentração plasmática de glicose próxima ao normal em pacientes com diabetes melito tipo 1.

United Kingdom Prospective Diabetes Study. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–52.

Este estudo fornece evidências do benefício do controle glicêmico rígido sobre o risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes tipo 2.

Wass JAH, Stewart PM, Amiel SA et al. editors. Oxford textbook of endocrinology & diabetes. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011.

Hipoglicemia

Mourad H. Lahib

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

HOMEOSTASE DE GLICOSE NOS ESTADOS DE ALIMENTAÇÃO E PÓS-ABSORTIVO

HIPOGLICEMIA

A resposta neuroendócrina à hipoglicemia

Sintomas da hipoglicemia

CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS HIPOGLICÊMICOS

ABORDAGEM PRÁTICA PARA A INVESTIGAÇÃO DA HIPOGLICEMIA

Avaliação da hipoglicemia em indivíduos sem diabetes melito

Investigação da hipoglicemia

Avaliação da hipoglicemia em pacientes com diabetes melito

TRATAMENTO EMERGENCIAL DA HIPOGLICEMIA

CAUSAS DE HIPOGLICEMIA

Administração clandestina de agentes hipoglicemiantes (hipoglicemia factícia ou criminosa)

Tumores de células das ilhotas (insulinoma)

Síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não insulinoma (NIPHS)

Hipoglicemia por tumor de células não ilhotas (NICTH)

Hipoglicemia autoimune

Hipoglicemia associada à deficiência renal

Hipoglicemia associada à doença hepática

Hipoglicemia decorrente de deficiências endócrinas

Hipoglicemia induzida por fármacos

Hipoglicemia induzida por álcool

Hipoglicemia decorrente da ingestão deficiente de energia

Sepse

Hipoglicemia relacionada com o exercício

Hipoglicemia pós-prandial (reativa)

A síndrome pós-prandial

Doenças metabólicas hereditárias

CONCLUSÃO

HOMEOSTASE DE GLICOSE NOS ESTADOS DE ALIMENTAÇÃO E PÓS-ABSORTIVO

Em indivíduos saudáveis, a concentração sanguínea de glicose é mantida dentro de limites relativamente estreitos por meio de um rígido controle do equilíbrio entre a produção e o consumo de glicose. Fundamentalmente, a glicose é proveniente da ingestão da dieta (no estado de alimentação) ou da glicogenólise e da gliconeogênese (nos estados de jejum ou pós-absortivo). É metabolizada por oxidação ou armazenada, seja na forma de glicogênio ou por meio de sua conversão em lipídeos (Fig. 17.1).

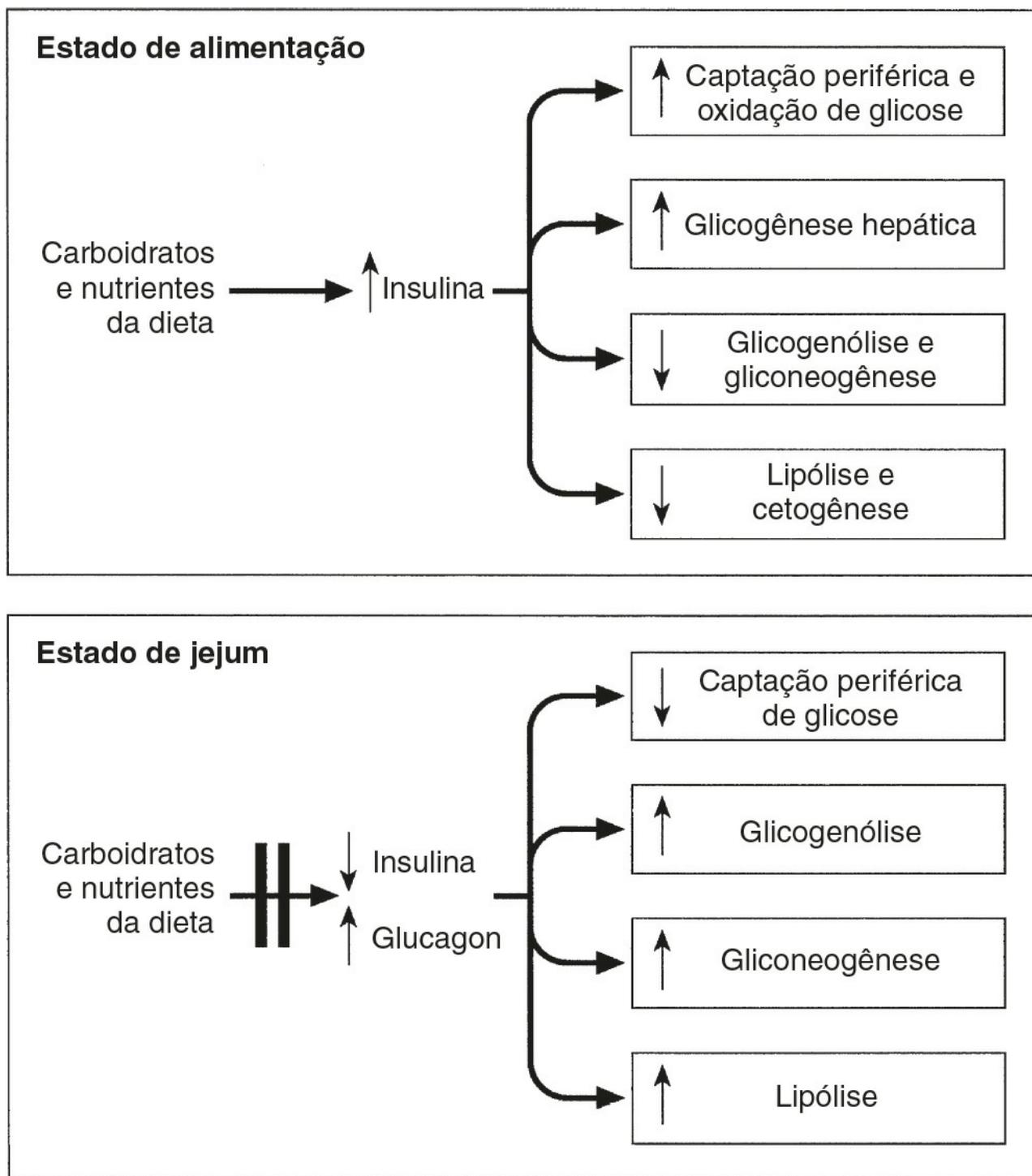


FIGURA 17.1 ■ Homeostase de glicose nos estados de alimentação e jejum.

A regulação da glicemia é um processo complexo que envolve mecanismos dependentes e independentes de insulina. Diversos órgãos participam desta regulação, como trato gastrointestinal, pâncreas, fígado, músculos, tecido adiposo, cérebro e rins. No trato gastrointestinal, os hormônios incretinas (a seguir), secretados em resposta às refeições, promovem a secreção de insulina mediada pela glicose e suprimem a produção de glucagon. No fígado, a insulina regula a concentração sanguínea de glicose suprimindo a produção de glicose hepática e aumentando seu armazenamento pós-prandial na forma de glicogênio. No músculo e no tecido adiposo, a ligação de insulina aos seus receptores ocasiona o aumento da expressão de moléculas do transportador de glicose 4 (GLUT4) na membrana celular, facilitando a captação de glicose. Mecanismos independentes de insulina que contribuem para a regulação da glicose estão localizados em diferentes órgãos, destacando-se o trato

gastrointestinal e os rins. Cotransportadores sódio-glicose (SGLT, do inglês *sodium-glucose transporters*), como SGLT1 no trato gastrointestinal e SGLT2 nos rins, são importantes mediadores do transporte de glicose por meio das membranas celulares independente de insulina.

Em resposta à ingestão de nutrientes, o peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1, do inglês *glucagon-like peptide*) e o peptídeo insulínico glicose-dependente (GIP, do inglês *glucose-dependent insulinotropic peptide*) são liberados das células enteroendócrinas. O peptídeo tipo glucagon 1 estimula a secreção de insulina dependente de glicose e inibe a secreção de glucagon. O peptídeo insulínico glicose-dependente também estimula a liberação de insulina dependente de glicose, e a ação combinada de GLP-1 e GIP é responsável por até 60% do total da secreção de insulina no período pós-prandial. O aumento das concentrações de glicose e de insulina resulta no estímulo à glicogênio sintase e na inibição da glicogênio fosforilase, provocando o aumento líquido do glicogênio hepático. Aproximadamente 50% de uma carga oral de glicose é captada pelo fígado e 50% pelos tecidos periféricos sensíveis à insulina. Três a quatro horas após uma refeição, as concentrações de glicose e de insulina diminuem e o fígado passa de um estado líquido de captação para o de liberação de glicose. A liberação hepática de glicose permanece crescente nas horas seguintes, até se igualar à utilização de glicose pelo fígado. Inicialmente, cerca de 75% da produção de glicose é atribuída à glicogenólise e 25% à gliconeogênese, mas, conforme as reservas hepáticas de glicogênio decaem, a proporção de gliconeogênese aumenta consideravelmente.

Durante a fase inicial do período pós-absortivo, a utilização de glicose permanece a uma taxa de 18–25 mg/kg por minuto, da qual 40–50% se devem à captação obrigatória pelo cérebro e por outros tecidos não dependentes de insulina. Com o prolongamento do jejum, o declínio da concentração plasmática de insulina é acompanhado pelo aumento das concentrações de ácidos graxos livres e de corpos cetônicos no plasma, que podem ser utilizados como combustíveis alternativos, reduzindo a necessidade de glicose.

HIPOGLICEMIA

A definição de hipoglicemia é de certo modo arbitrária, uma vez que o limiar glicêmico que deflagra os sintomas é variável entre os indivíduos e depende da idade do paciente e da concentração prevalente de glicose no plasma antes do episódio de hipoglicemia. A Sociedade Americana de Endocrinologia recomenda como definição bioquímica de hipoglicemia uma concentração venosa de glicose <55mg/dL, independentemente da presença ou da ausência de sintomas. Entretanto, muitos indivíduos aparentemente saudáveis, especialmente mulheres, podem apresentar glicemia <55mg/dL durante um período prolongado de jejum sem manifestar nenhum sintoma. Em contrapartida, pacientes diabéticos podem desenvolver sintomas de hipoglicemia em concentrações plasmáticas de glicose mais elevadas. Por este motivo, o diagnóstico de hipoglicemia patológica requer a demonstração da tríade de Whipple. Esta tríade consiste em: (1) sintomas, sinais ou ambos, consistentes com hipoglicemia na presença de (2) uma baixa concentração plasmática de glicose, com (3) a remissão dos sintomas ou dos sinais após a elevação da concentração de glicose no plasma.

A resposta neuroendócrina à hipoglicemia

Sob condições metabólicas normais, na ausência de estresse, o Sistema Nervoso Central (SNC) é totalmente dependente da glicose como sua fonte primária de energia. O cérebro necessita de, aproximadamente, 150g de glicose por dia, a qual deve estar continuamente disponível. A hipoglicemia desencadeia um processo metabólico complexo e bem-coordenado cujo intuito é limitar e evitar outra queda da concentração de glicose do sangue. A extensão e a duração da hipoglicemia são os fatores principais determinantes da magnitude da resposta contrarregulatória, embora já tenha sido demonstrado que outros fatores como a idade, o sexo e a taxa de redução das concentrações sanguíneas de glicose e de insulina *per se* também influenciam esta resposta.

Em indivíduos saudáveis, a resposta inicial para evitar o declínio da glicemia é a redução da secreção de insulina, que tem início quando a concentração plasmática de glicose está em queda, porém ainda dentro dos limites fisiológicos. Segue-se um aumento da secreção de glucagon e de epinefrina (adrenalina), à medida que a diminuição da glicemia se acentua. O glucagon, secretado pelas células α -pancreáticas, promove rapidamente um aumento da concentração plasmática de glicose, estimulando sua produção hepática por glicogenólise e gliconeogênese. A ativação do sistema nervoso autônomo, principalmente o simpático, aumenta a concentração de norepinefrina (noradrenalina) nos terminais nervosos e a epinefrina circulante. A epinefrina atua em receptores α - e β -adrenérgicos de diversos órgãos, o que resulta em um incremento sustentado da glicemia. Ela reduz a secreção de insulina nas ilhotas pancreáticas, aumenta a glicogenólise e a gliconeogênese no fígado e aumenta a glicólise nos músculos e a lipólise no tecido adiposo. O estoque hepático de glicogênio fornece glicose, particularmente ao cérebro, enquanto a mobilização de ácidos graxos do depósito de gordura garante energia aos tecidos que podem utilizá-los

como seu principal combustível, como os músculos esqueléticos e cardíaco, o córtex renal e o fígado, a fim de poupar a glicose para ser utilizada pelo SNC.

Conforme o declínio da concentração sanguínea de glicose se intensifica, a detecção da hipoglicemia pelo hipotálamo resulta no aumento da secreção do hormônio de crescimento (GH, do inglês *growth hormone*), do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, do inglês *adrenocorticotropic hormone*) e, consequentemente, do cortisol. O incremento da secreção de GH e de cortisol induz modificações metabólicas mais duradouras pelo estímulo da lipólise no tecido adiposo e da cetogênese e da gliconeogênese no fígado.

O limiar glicêmico para a ativação destas respostas é mais alto do que o do surgimento dos sintomas ou do prejuízo da função cognitiva. Ao longo do declínio da concentração plasmática de glicose, a sequência típica de respostas (e seus limiares glicêmicos) é a seguinte: diminuição da secreção endógena de insulina (80 mg/dL); aumento do glucagon e da epinefrina (68 mg/dL); aumento da secreção de GH (66 mg/dL); aumento da secreção de cortisol (58 mg/dL); surgimento de sintomas (55 mg/dL); e prejuízo da função cognitiva (45 mg/dL).

Sintomas da hipoglicemia

Os sintomas da hipoglicemia são inespecíficos e variam conforme o grau de hipoglicemia, da rapidez do declínio da glicose sanguínea, da idade do paciente, se a hipoglicemia é clínica ou experimental, e de acordo com a percepção dos sintomas particulares para cada paciente. Os sintomas diferem de uma pessoa para outra, mas costumam ser parecidos de um episódio a outro em um mesmo indivíduo. Em alguns pacientes, os sintomas decorrem principalmente da ativação do sistema nervoso simpático (neurogênico ou autonômico), enquanto em outros apenas sintomas decorrentes da privação cerebral de glicose *per se* costumam ser observados. Contudo, todos os sintomas de hipoglicemia refletem os efeitos da privação de glicose no SNC (neuroglicopenia).

Neuroglicopenia aguda (neurogênica)

Caracteriza-se por sudorese, ansiedade, fome, tremor, palpitações e fraqueza ([Quadro 17.1](#)). Estes sintomas resultam, principalmente, da ativação do sistema nervoso simpático e ocorrem caracteristicamente quando há um rápido declínio da concentração sanguínea de glicose. Pode ocorrer em pacientes com diabetes devido à absorção excessiva de insulina exógena, seja em decorrência de superdosagem ou devido à rápida mobilização do sítio de injeção durante exercício. Em indivíduos não diabéticos, a hipersecreção reativa de insulina pode ser responsável por este quadro, por exemplo, após uma cirurgia bariátrica por derivação gástrica em Y de Roux para tratamento da obesidade. A consciência da hipoglicemia é, principalmente, o resultado da percepção de sintomas neurogênicos, os quais podem estar ausentes em pacientes com diabetes melito tipo 1 (inconsciência hipoglicêmica). Os sintomas da neuroglicopenia aguda podem mimetizar ataques de ansiedade ou de hiperventilação.

Neuroglicopenia subaguda

Os sintomas variam desde diminuição generalizada da atividade espontânea, baixa concentração, episódios de desorientação, confusão, incoordenação, discurso lentificado e mudanças comportamentais até convulsões, sinais neurológicos focais e coma ([Quadro 17.1](#)). Pacientes com sintomas de neuroglicopenia subaguda já foram equivocadamente diagnosticados com epilepsia, ataques isquêmicos transitórios, psicose, histeria, exaustão nervosa crônica, transtornos de personalidade e embriaguez.

QUADRO 17.1

Sintomas da hipoglicemia (neuroglicopenia).

Aguda	Subaguda	Crônica
Sudorese	Redução da atividade espontânea	Alterações de personalidade
Ansiedade	Mudanças comportamentais	Memória defeituosa
Fome	Fadiga/sonolência	Depressão
Náusea	Tontura	Psicose
Tremores	Baixa concentração	Demência
Fraqueza	Incoordenação	
Palpitações	Cefaleia	
Inquietação	Visão turva	
	Discurso lentificado	
	Desorientação/confusão	
	Amnésia	
	Parestesia	
	Fraqueza/hemiplegia transiente	
	Convulsões	
	Coma	

Neuroglicopenia crônica

A neuroglicopenia crônica é muito rara e pode ocorrer em pacientes portadores de tumores secretores de insulina não diagnosticados durante anos. Os sintomas envolvem transtornos mentais progressivos insidiosos que se assemelham a transtornos de personalidade, esquizofrenia, psicose paranoide, depressão ou demência (Quadro 17.1).

CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS HIPOGLICÊMICOS

Diversas classificações de hipoglicemia são possíveis, como etiológica, cetótica ou não cetótica, uma classificação com base no tempo de manifestação dos sintomas com relação às refeições (jejum ou pós-prandial) ou se a hipoglicemia ocorre em um indivíduo hígido ou em um portador de alguma patologia. A utilidade de classificar os transtornos hipoglicêmicos com base no tempo de manifestação dos sintomas com relação às refeições tem sido questionada. Isso porque algumas condições que estão associadas à hipoglicemia de jejum, como o insulinoma, também podem produzir sintomas pós-prandiais, e pacientes pós-derivação gástrica, os quais tipicamente apresentam hipoglicemia pós-prandial, também podem manifestar sintomas durante o jejum. Além disso, pacientes com hipoglicemia factícia podem apresentar sintomas que não têm relação clara com a ingestão de comida. Tendo isto em vista, uma classificação baseada em características clínicas, ou seja, se a hipoglicemia ocorre num indivíduo aparentemente hígido, em um doente ou em um medicado, tem maior utilidade (Quadro 17.2).

QUADRO 17.2

Classificação clínica das desordens hipoglicêmicas em adultos.

Indivíduos doentes, hospitalizados ou medicados

- Fármacos (insulina ou secretagogos de insulina, entre outras) e álcool
- Insuficiência orgânica maior (doença renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência hepática)
- Sepses (inclusive em caso de malária)
- Inanição (anorexia nervosa ou jejum prolongado)
- Hipoglicemia por tumor de células não ilhotas (NICTH)
- Deficiências hormonais: cortisol (doença de Addison)

Indivíduos aparentemente hígidos

- Insulinoma
- Síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não insulinoma (NIPHS)
- Hipoglicemia por insulina autoimune (anticorpo anti-insulina ou antirreceptor de insulina)
- Hipoglicemia acidental ou factícia (induzida por insulina ou secretagogos de insulina)

ABORDAGEM PRÁTICA PARA A INVESTIGAÇÃO DA HIPOGLICEMIA

Avaliação da hipoglicemia em indivíduos sem diabetes melito

A direção da investigação dependerá, essencialmente, da apresentação clínica e se o paciente aparenta doença ou não. Pacientes hospitalizados frequentemente são enfermos graves, portadores de doenças multissistêmicas. Em casos como estes, a doença de base que pode provocar episódios de hipoglicemia, como doença renal grave, doença hepática, insuficiência cardíaca congestiva, sepse e anorexia nervosa, costuma ser clara clinicamente. Uma revisão de todos os medicamentos é essencial, uma vez que os fármacos (a seguir) são uma causa comum de hipoglicemia em pacientes hospitalizados, sobretudo quando há prejuízo renal. Tumores de células não ilhotas que causam hipoglicemia são, em geral, embora não invariavelmente, grandes tumores mesenquimais clinicamente evidentes. Nesses casos, a confirmação do mecanismo suspeito de hipoglicemia pode ser alcançada pela avaliação das concentrações de insulina plasmática, peptídeo-C, pró-insulina e β -hidroxibutirato (β -OHB) durante um episódio de hipoglicemia. Deficiências endócrinas como hipopituitarismo e insuficiência adrenocortical devem ser avaliadas e excluídas por meio de uma investigação apropriada, quando necessário.

No indivíduo aparentemente saudável, sem nenhuma doença coexistente evidente, a direção e a extensão da investigação dependerão da apresentação clínica. Uma história minuciosa e detalhada dos sintomas (frequência, tipo, relação com refeições e exercício) é, portanto, essencial. Se os sintomas são deflagrados pela ingestão de alimentos, é importante investigar o tipo de alimento e o tempo de recuperação. Todos os medicamentos devem ser inspecionados, a fim de descartar um equívoco de prescrição ou dispensação, e a possibilidade de hipoglicemia induzida clandestinamente deve ser sempre levada em consideração, especialmente em profissionais de saúde, seus parentes e cuidadores de pacientes diabéticos. A investigação de consumo de álcool e do padrão de ingestão é importante, uma vez que o álcool pode causar tanto hipoglicemia reativa quanto de jejum. Convém investigar história de cirurgia gástrica prévia, cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux para obesidade

e história familiar de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1). Sintomas em indivíduos de etnia japonesa ou coreana podem sugerir hipoglicemia autoimune.

Investigação da hipoglicemia

Os objetivos da investigação são, inicialmente, demonstrar que a hipoglicemia é a causa dos sintomas e, posteriormente, identificar a causa da hipoglicemia (Fig. 17.2).

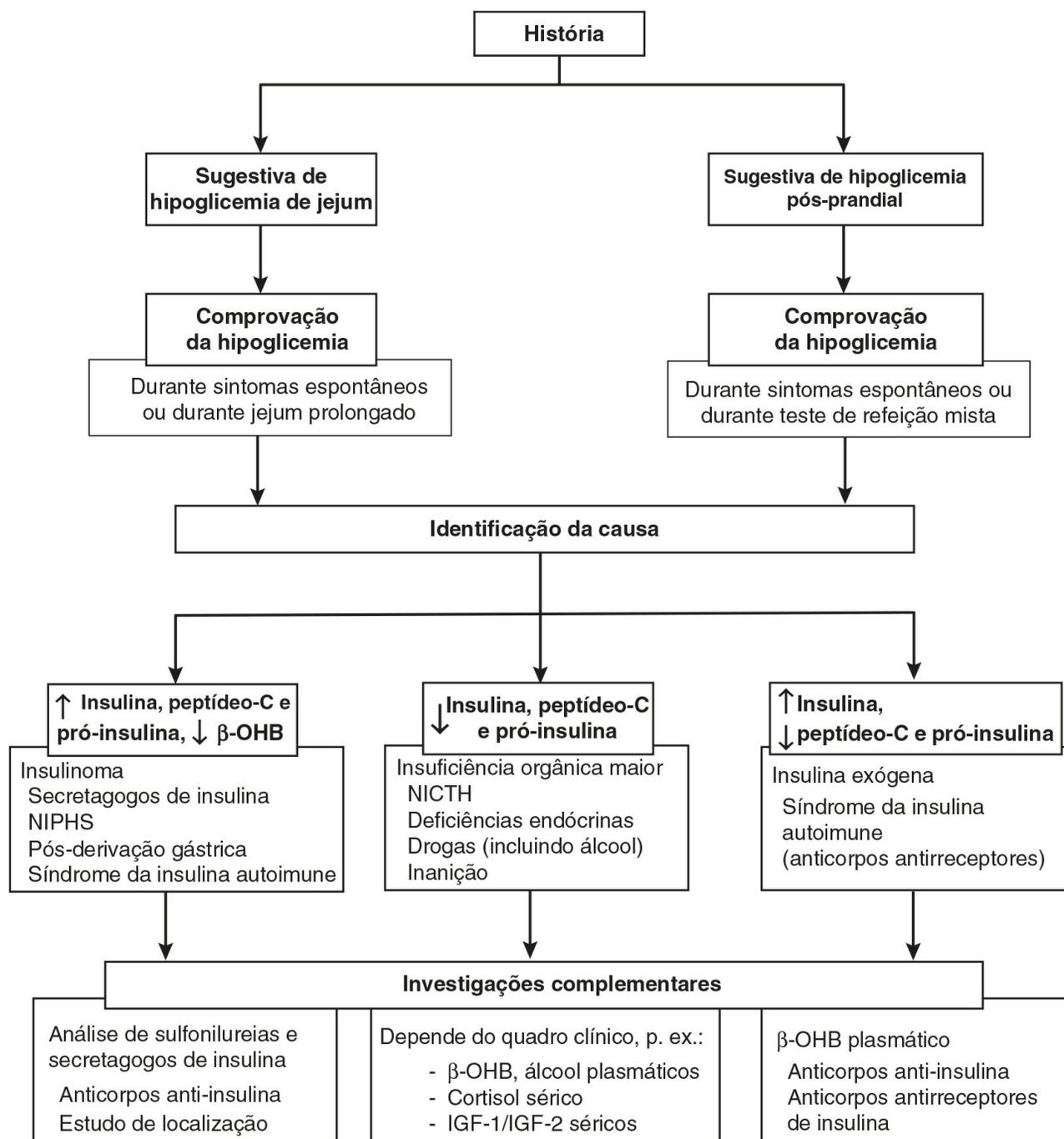


FIGURA 17.2 ■ Abordagem prática para a investigação e o diagnóstico da hipoglicemia (β-OHB, β-hidroxiacetato; NIPHS, síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não insulinoma; NICTH, hipoglicemia por tumor de células não ilhotas; IGF-1 e IGF2, fatores de crescimento tipo insulina 1 e 2).

Demonstração da hipoglicemia

Dosagem da glicose sanguínea durante sintomas espontâneos. A medida da concentração de glicose no sangue (e a coleta de uma amostra de sangue adequada para a análise subsequente das concentrações plasmáticas de insulina, peptídeo-C, pró-insulina e β-OHB) durante os sintomas espontâneos, e antes da administração de glicose, é sem dúvida o melhor teste para diagnosticar a hipoglicemia espontânea. O método mais prático para se obter a concentração de glicose é dosá-la imediatamente no sangue total ou separar o plasma das células dentro de, no máximo, 30 minutos após sua coleta. Isso mesmo

se a amostra for coletada em tubo contendo fluoreto de sódio. Já está bem estabelecido que as taxas de diminuição da glicose na primeira hora após a coleta da amostra em tubos contendo ou não fluoreto são, praticamente, idênticas. Em alguns casos, a redução da glicose após 2h em tubos com fluoreto pode exceder 9 mg/dL, ocasionando uma baixa concentração de glicose sanguínea falsa ou “pseudo-hipoglicemia”. Além disso, apesar de as diferenças na concentração de glicose em plasma arterial ou venoso serem negligíveis no estado de jejum, a concentração de glicose em plasma venoso antecubital é significativamente inferior à arterial após uma carga de glicose, em decorrência da extração de glicose no antebraço. Por isso, prefere-se a coleta de sangue arterializado em uma veia do dorso da mão aquecida por uma bolsa térmica.

Entretanto, frequentemente pacientes encaminhados para uma consulta médica são assintomáticos na avaliação ambulatorial e, habitualmente, a análise da concentração sanguínea de glicose, neste momento, é pouco elucidativa. Nesta situação, deve-se tentar reproduzir as circunstâncias que ocasionam a hipoglicemia. Em pacientes com história sugestiva de hipoglicemia de jejum, convém realizar um teste de jejum prolongado, enquanto convém empregar um teste de refeição mista em pacientes que manifestam sintomas de hipoglicemia exclusivamente poucas horas após uma refeição (ver testes de provocação, a seguir).

Testes de provocação

Teste de jejum prolongado. O jejum prolongado (até 72h) é a investigação única de maior utilidade empregada para a avaliação de pacientes com suspeita de hipoglicemia espontânea. O objetivo da investigação é demonstrar a hipoglicemia espontânea na presença de sintomas neuroglicopênicos e o alívio destes quando a concentração plasmática de glicose se eleva dentro dos limites normais. Durante o jejum prolongado, indivíduos normais raramente desenvolvem concentrações plasmáticas de glicose <54 mg/dL e praticamente nunca manifestam sintomas neuroglicopênicos.

O jejum deve ser conduzido em hospital sob rigorosa supervisão médica. Antes de iniciá-lo, é importante realizar uma avaliação simples da coordenação, da memória recente e da capacidade de fazer cálculos (p. ex., contagem regressiva em sete). O tempo para o início do jejum é determinado conforme uma estimativa sensata da provável tolerância do paciente ao jejum. Se o jejum começar após a refeição noturna ou à meia-noite, a maioria dos pacientes com insulinoma apresentará hipoglicemia aproximadamente no meio do dia seguinte, quando a equipe profissional adequada e as instalações laboratoriais estarão disponíveis. Os pacientes devem portar um cateter intravenoso e contar com uma ampola de solução de glicose 50% prontamente disponível. Durante o teste, é permitido o consumo de água e de bebidas não calóricas, e os pacientes devem realizar exercícios sob supervisão. A coleta de sangue para a avaliação de glicose, insulina, peptídeo-C, pró-insulina e β -OHB deve ser realizada no início do teste e, subsequentemente, a cada quatro a seis horas. A glicose plasmática deve ser quantificada em laboratório o mais rápido possível após a coleta, e o plasma ou o soro devem ser armazenados a -20°C para a análise subsequente de insulina, peptídeo-C, pró-insulina e β -OHB, caso seja necessário. Medidores portáteis de glicose podem ser empregados para monitorar a concentração sanguínea de glicose do paciente frequentemente, mas valores reduzidos, especialmente na ausência de sintomas de hipoglicemia, sempre devem ser confirmados em laboratório. Quando a glicose plasmática diminuir para <54 mg/dL, o sangue deverá ser coletado com maior frequência e o paciente, avaliado para neuroglicopenia pela repetição dos mesmos testes realizados no início do período de jejum. Se os sintomas neuroglicopênicos se manifestarem e a glicose sanguínea for <54 mg/dL, várias amostras devem ser coletadas para a avaliação no plasma de glicose, insulina, peptídeo-C, pró-insulina e β -OHB antes da realização de qualquer medida terapêutica, como a administração de glicose. Ao final do jejum, uma amostra deve ser coletada para a investigação da presença de agentes hipoglicêmicos e a análise de anticorpos anti-insulínicos. O teste de glucagon (1,0 mg intravenoso) também tem sido recomendado (ver a seguir). Os critérios para a suspensão do teste antes de 72 h são: (1) observação da tríade de Whipple; (2) a concentração plasmática de glicose <54 mg/dL em um paciente que previamente manifestou a tríade de Whipple; e (3) β -OHB plasmático >28 mg/dL. A análise da concentração de β -OHB em tempo real durante o jejum é bastante útil, uma vez que a elevação progressiva de sua concentração indica indiretamente que a concentração de insulina circulante foi suprimida e que o jejum pode ser finalizado. Contudo, deve-se sempre coletar o sangue nesta situação, a fim de confirmar a supressão das concentrações plasmáticas de insulina, pró-insulina e peptídeo-C.

Considerando os pacientes com insulinoma, cerca de 40% desenvolvem hipoglicemia dentro de 12h, 75% dentro de 24h, 95% próximo a 48h e 99% próximo a 72h.

Teste de estímulo com glucagon. Este teste serve como um estudo complementar para o diagnóstico dos distúrbios hipoglicêmicos, quando os resultados do jejum prolongado são inconclusivos. Sua base lógica é que, em pacientes com insulinoma, há maior incremento da glicose plasmática após o glucagon intravenoso decorrente da menor depleção do glicogênio hepático durante o jejum, em consequência da intensa secreção de insulina. O teste é realizado ao final de um teste de jejum prolongado, seja no momento da ocorrência da hipoglicemia sintomática com concomitante concentração plasmática de glicose <54 mg/dL, ou após 72h de jejum. Injeta-se 1mg de glucagon intravenoso durante dois minutos e analisa-se a glicose plasmática no tempo inicial, 10, 20 e 30 min após a injeção de glucagon. Um aumento da concentração de glicose

plasmática ≥ 25 mg/dL após o glucagon intravenoso indica que a hipoglicemia é mediada pela insulina. Uma desvantagem deste teste é o risco de causar hipoglicemia grave após 90 – 180min.

Teste da refeição mista. Este teste é empregado para investigar pacientes que manifestam exclusivamente sintomas pós-prandiais. A refeição ainda não está bem padronizada, mas, a rigor, deve-se adotar uma refeição similar à composição da que costuma deflagrar os sintomas. A concentração plasmática de glicose deve ser monitorada a cada 30 min durante 5h e também em todos os momentos em que o paciente estiver sintomático. Convém utilizar o sangue capilar ou arterializado (ver anteriormente), pois as concentrações venosas de glicose pós-prandiais são cerca de 10% menores do que as concentrações arteriais, em decorrência da extração de glicose pelo músculo. As amostras devem ser coletadas a cada 30 min para avaliar insulina, peptídeo-C e pró-insulina, mas devem ser analisadas apenas se coletadas no momento em que a concentração plasmática de glicose for < 54 mg/dL e antes da administração de carboidratos. Os pacientes devem ser monitorados quanto à manifestação de sintomas, bem como ao tempo dos sintomas com relação à refeição, e deve-se comprovar a concentração sanguínea de glicose. Se a tríade de Whipple for demonstrada, coleta-se uma amostra para a investigação de agentes hipoglicemiantes orais e de anticorpos anti-insulina. Os pacientes que manifestarem sintomas neuroglicopênicos durante a hipoglicemia, mas não em outros momentos do teste, devem ser considerados como portadores de hipoglicemia pós-prandial. Entretanto, em todos os pacientes com teste de refeição mista positiva, recomenda-se a realização de um teste adicional, como o teste de jejum de 72h supervisionado. A hipoglicemia pós-prandial sem hipoglicemia de jejum foi detectada antes em alguns pacientes com insulinoma e em pacientes com hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma.

O diagnóstico de hipoglicemia pós-prandial não deve ser realizado baseando-se no teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Pelo menos 10% de indivíduos “normais” podem apresentar o valor mais baixo de glicose plasmática < 47 mg/dL durante o TOTG e 2,5%, valores < 40 mg/dL. Além disso, frequentemente os sintomas que se manifestam durante o TOTG não estão relacionados com o nível do menor valor da glicose plasmática ou a taxa de declínio da concentração de glicose.

Identificação da causa da hipoglicemia

Insulina, peptídeo-C e pró-insulina plasmáticos. Apesar de a insulina e o peptídeo-C serem secretados em quantidades equimolares pelas células β do pâncreas, a depuração metabólica da insulina é muito mais rápida do que a do peptídeo-C. Por este motivo, o peptídeo-C tem meia-vida mais longa e está presente no sangue periférico em concentrações molares maiores do que a insulina, o que o torna menos vulnerável a flutuações acentuadas. Conseqüentemente, a avaliação da concentração plasmática do peptídeo-C deve ser mais confiável como indicativa da produção endógena de insulina. Entretanto, uma vez que o peptídeo-C é depurado pelos rins, concentrações mais elevadas podem ocorrer quando há danos renais.

A pró-insulina intacta sofre processamento enzimático, levando à produção de des-31,32-pró-insulina e des-64,65-pró-insulina e, em seguida, a insulina e o peptídeo-C. Alguns testes de pró-insulina avaliam especificamente a pró-insulina intacta, enquanto outros medem a “pró-insulina total”, ou seja, a intacta e outras moléculas, como a des-31,32-pró-insulina. Por isso, os resultados da pró-insulina dependem fortemente do teste utilizado e devem ser interpretados com cautela. Em tumores de ilhotas, a quantidade de pró-insulina circulante está aumentada e, às vezes, os tumores podem secretar em maior parte ou exclusivamente a pró-insulina. Uma concentração plasmática de pró-insulina $\geq 0,7$ mUI/mL, quando a concentração plasmática de glicose é < 45 mg/dL durante o teste de jejum de 72h, representa o melhor critério para o diagnóstico de hiperinsulinemia endógena, com 100% de especificidade e sensibilidade. Tendo isto em vista, a Sociedade Americana de Endocrinologia passou a recomendar a avaliação da pró-insulina plasmática como um teste de primeira linha, além da insulina e do peptídeo-C.

A insulina e o peptídeo-C podem ser avaliados tanto no plasma (heparina lítica) quanto no soro, contanto que o plasma ou o soro sejam separados dentro de 15min da coleta e congelados imediatamente após a separação. A concentração plasmática de insulina pode ser modificada por artefatos como anticorpos heterofílicos, anticorpos anti-insulina endógenos ou hemólise, uma vez que os eritrócitos contêm uma enzima que degrada a insulina, o que pode subestimar a real concentração de insulina em amostras hemolisadas.

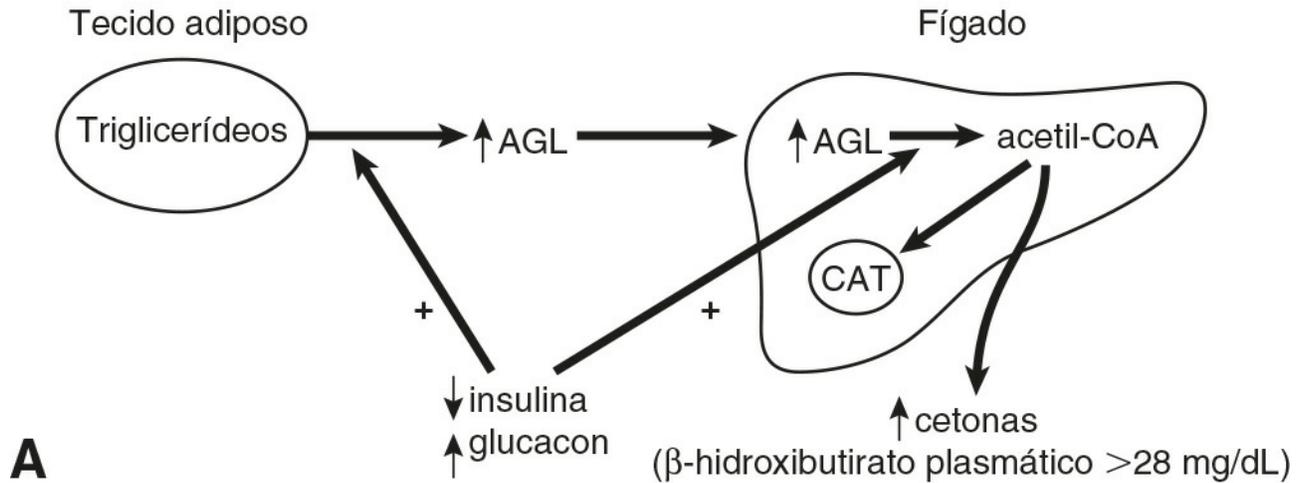
A avaliação das concentrações plasmáticas de insulina, peptídeo-C e pró-insulina, na presença de hipoglicemia, consistem no teste mais eficaz para identificar a causa da hipoglicemia (Fig. 17.2). O aumento das concentrações de insulina plasmática ($\geq 2,5$ mUI/mL), peptídeo-C ($\geq 0,6$ ng/mL) e pró-insulina ($\geq 0,7$ mUI/mL), na presença de hipoglicemia (glicose plasmática < 54 mg/dL), indicam hiperinsulinemia endógena. São causas de hiperinsulinemia endógena insulinoma, síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não insulinoma (NIPHS, do inglês *non-insulinoma pancreatic hypoglycaemia syndrome*), síndrome da insulina autoimune, hipoglicemia induzida por sulfonilureia ou meglitinida, tumores de células não ilhotas secretoras de insulina e hipoglicemia reativa mediada por insulina em pacientes após cirurgia de derivação gástrica. A hipoglicemia factícia induzida por sulfonilureia ou meglitinida (glinida) deve produzir um cenário bioquímico e clínico idênticos aos do insulinoma. Por isso, investigar o uso destes medicamentos é essencial para evitar um diagnóstico falso-positivo de insulinoma.

A concentração plasmática de insulina elevada inapropriadamente na presença de concentrações baixas ou suprimidas de peptídeo-C e pró-insulina identifica pacientes com administração exógena de insulina. Por isso, é importante utilizar testes de insulina capazes de detectar análogos de insulina. Outra causa rara de elevação da insulina plasmática com supressão das concentrações de peptídeo-C e pró-insulina é a hipoglicemia mediada por anticorpos antirreceptores de insulina (IR-A, do inglês *insulin receptor antibodies*). Este diagnóstico deve ser considerado em pacientes portadores de outras doenças autoimunes e requer a demonstração de IR-A no soro.

Outras causas de hipoglicemia estão associadas à supressão das concentrações plasmáticas de insulina, peptídeo-C e pró-insulina. Em muitas destas situações, o diagnóstico costuma ser evidente na área clínica. Em outras, a avaliação das concentrações plasmáticas de β -OHB, GH e fatores de crescimento tipo insulina (IGF-1 e IGF-2, do inglês *insulin-like growth factor 1 e 2*) pode ser necessária para o diagnóstico da causa da hipoglicemia (Fig. 17.2).

β -Hidroxibutirato (β -OHB) plasmático. A lipólise é muito sensível às concentrações de insulina circulante. Durante o jejum, indivíduos normais demonstram um declínio gradual da concentração de insulina e uma elevação progressiva da lipólise e, consequentemente, dos corpos cetônicos, como o β -OHB (Fig. 17.3). Em pacientes com hipoglicemia decorrente de hiperinsulinemia, a lipólise é suprimida e a concentração de β -OHB, baixa. Uma concentração plasmática de β -OHB ≤ 28 mg/dL durante o jejum prolongado, acompanhada por concentração plasmática de glicose < 54 mg/dL, indica que a hipoglicemia é mediada por insulina. Por outro lado, na hipoglicemia associada à supressão da secreção de insulina, como na doença hepática, a concentração de β -OHB costuma estar aumentada, sendo a única exceção a inanição grave, em que as reservas de lipídeos estão esgotadas. Assim, a avaliação do β -OHB plasmático fornece uma medida indireta da concentração de insulina existente durante a hipoglicemia. A principal vantagem, contudo, é que se quantifica o β -OHB facilmente e o resultado pode estar disponível anteriormente ao das análises de insulina e peptídeo-C.

Em indivíduos normais após jejum prolongado ou em hipoglicemia com hipoinsulinemia.



Em hipoglicemia decorrente de hiperinsulinemia

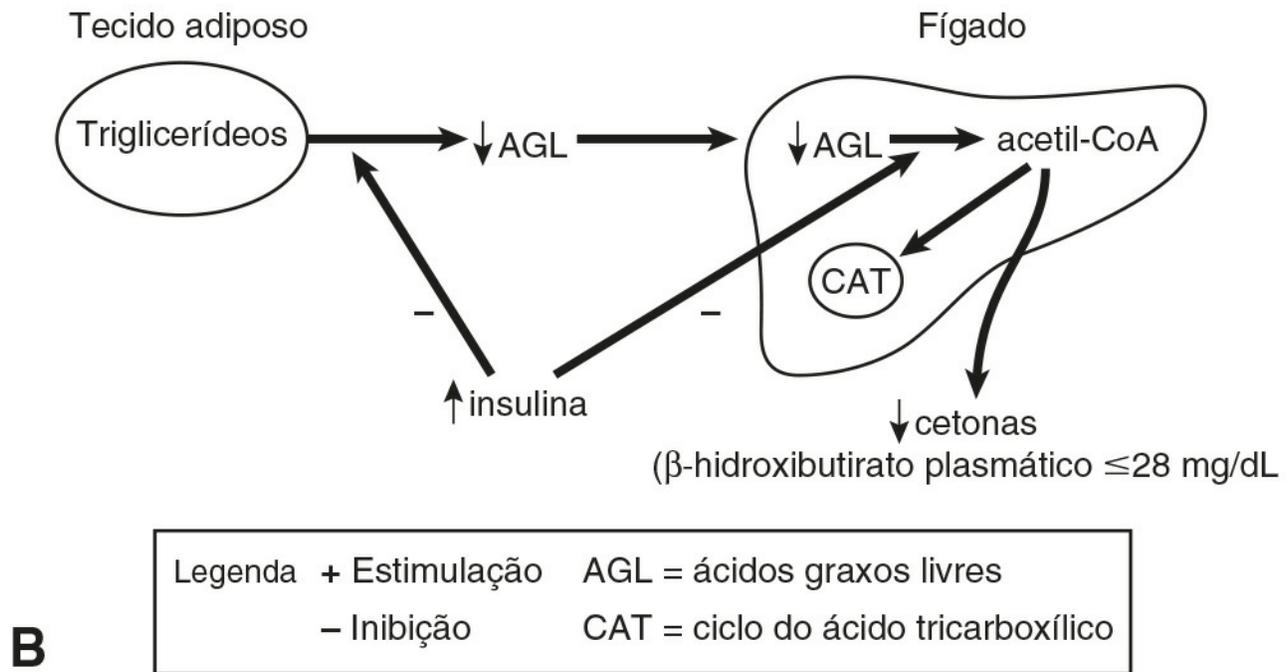


FIGURA 17.3 ■ Alterações das concentrações de hormônios e metabólitos em indivíduos normais após jejum prolongado e em hipoglicemia com hipoinsulinemia (**A**), e em hipoglicemia decorrente de hiperinsulinemia (**B**).

Anticorpos anti-insulina. A presença de anticorpos anti-insulina circulantes, decorrente da exposição prévia à insulina exógena, pode originar concentrações plasmáticas de insulina falsas (p. 301). Entretanto, atualmente isto se tornou menos comum devido à utilização de insulina humana, que é menos antigênica do que as preparações de insulina de animais empregadas anteriormente. Considera-se a detecção de anticorpos anti-insulina o critério diagnóstico para a síndrome de insulina autoimune (ver a seguir), embora anticorpos possam ser detectados em indivíduos sem hipoglicemia e também, em casos raros, em pacientes com insulinoma. Uma vez que o peptídeo-C não reage cruzadamente com anticorpos anti-insulina, a análise do peptídeo-C nestas situações pode ser usada como um indicador da função das células β. Autoanticorpos contrarreceptores de insulina provocam um tipo refratário particular de hipoglicemia de jejum (ver a seguir) e o diagnóstico requer a demonstração de IR-A no soro.

Pesquisa de agentes hipoglicemiantes orais. Em um indivíduo aparentemente normal, a pesquisa para agentes hipoglicemiantes orais (sulfonilureias e meglitinidas) sempre deve ser considerada, com o intuito de descartar a possibilidade de um erro de prescrição ou de distribuição, além de hipoglicemia induzida clandestinamente.

Avaliação da hipoglicemia em pacientes com diabetes melito

Definição

A Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês *American Diabetes Association*) publicou os critérios para a definição e a classificação clínica da hipoglicemia em pacientes com diabetes melito ([Quadro 17.3](#)). Em pacientes com diabetes, define-se hipoglicemia como todo episódio de concentração plasmática de glicose anormalmente baixa (com ou sem sintomas) que expõe o indivíduo a dano. A equipe recomendou a conscientização dos indivíduos com diabetes para a possibilidade de hipoglicemia quando a concentração sanguínea de glicose automonitorada for ≤ 70 mg/dL. Apesar de este valor ser mais alto do que aquele utilizado para o diagnóstico de hipoglicemia em indivíduos sem diabetes, ele aproxima o limite inferior da variação fisiológica em jejum nos não diabéticos e o limiar glicêmico para ativação dos mecanismos contrarregulatórios. O valor de corte tem sido bastante questionado, sendo que alguns são favoráveis ao valor < 63 mg/dL para evitar diagnósticos equivocados de hipoglicemia em pacientes assintomáticos.

QUADRO 17.3

Classificação da Associação Americana de Diabetes da hipoglicemia em indivíduos com diabetes.

Hipoglicemia grave

- Trata-se de um caso em que se requer a assistência de outra pessoa para administrar ativamente carboidrato, glucagon ou outra ação de ressuscitação. Os episódios podem estar associados à neuroglicopenia suficiente para causar convulsão e coma. A dosagem da glicose plasmática talvez não seja possível durante tal evento, mas a recuperação neurológica atribuída à restauração da glicose plasmática aos níveis normais é considerada evidência suficiente de que o evento foi induzido por uma baixa concentração plasmática de glicose.

Hipoglicemia sintomática comprovada

- Trata-se de um evento durante o qual sintomas típicos de hipoglicemia são acompanhados pela dosagem da concentração plasmática de glicose ≤ 70 mg/dL.

Hipoglicemia assintomática

- Trata-se de um evento não acompanhado por sintomas típicos de hipoglicemia, mas com dosagem da concentração plasmática de glicose ≤ 54 mg/dL.

Hipoglicemia sintomática provável

- Trata-se de um evento durante o qual sintomas de hipoglicemia não são acompanhados pela avaliação da glicose plasmática (mas se presume que seja causado por concentração plasmática de glicose ≤ 70 mg/dL).

Hipoglicemia relativa

- Trata-se de um evento durante o qual o indivíduo com diabetes relata algum dos sintomas típicos de hipoglicemia e interpreta-os como indicativos de hipoglicemia, mas com concentração plasmática de glicose analisada > 54 mg/dL.

Fisiopatologia e fatores de risco

Em indivíduos com diabetes, a hipoglicemia é essencialmente o resultado de terapias que elevam a concentração de insulina plasmática, como insulina, sulfonilureias e secretagogos de insulina não sulfonilureias (p. ex., nateglinida e repaglinida). O excesso relativo ou absoluto de insulina durante o tratamento, junto com defesas comportamentais e fisiológicas comprometidas em diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 prolongado, pode resultar em episódios de hipoglicemia. Em muitos pacientes com diabetes tipo 1 completamente estabelecido ou diabetes tipo 2 prolongado, a resposta do glucagon à hipoglicemia foi perdida e a resposta da epinefrina está frequentemente diminuída, o que ocasiona uma contrarregulação defeituosa e uma “inconsciência hipoglicêmica”.

São fatores que podem aumentar o risco de hipoglicemia: refeições irregulares ou ausentes; uso incorreto da medicação para hipoglicemia (dose ou tempo); diminuição da depuração de insulina (ou seja, prejuízo renal); aumento da utilização de glicose (ou seja, exercício em excesso); consumo excessivo de álcool; e medicações concomitantes ([Quadro 17.4](#)).

QUADRO 17.4

Fatores de risco para hipoglicemia em diabetes.

- Uso excessivo ou incorreto de insulina ou secretagogos de insulina (p. ex., dose ou tempo)
- Depuração medicamentosa prejudicada (p. ex., dano renal, insuficiência hepática, hipotireoidismo)
- Capacidade contrarregulatória prejudicada (p. ex., deficiência de GH, doença de Addison)
- Diminuição do fornecimento exógeno de glicose (p. ex., ausência de refeições, anorexia)
- Absorção de glicose prejudicada (p. ex., má absorção)
- Diminuição da produção endógena de glicose (p. ex., insuficiência hepática, álcool)
- Aumento da utilização periférica de glicose (p. ex., exercício)
- História de hipoglicemia grave, hipoglicemia inconsciente ou hipoglicemia prévia recente
- Medicações concomitantes (p. ex., aspirina, varfarina)

Incidência

A incidência de hipoglicemia com terapia de insulina varia de acordo com o regime de insulina, o tipo e a duração do diabetes. Em geral, a hipoglicemia é menos frequente no diabetes tipo 2 do que no diabetes tipo 1, mas o risco de hipoglicemia aumenta consideravelmente mais tarde na evolução do diabetes tipo 2. Segundo o Grupo de Estudo de Hipoglicemia do Reino Unido (2007), a taxa de hipoglicemia grave em pacientes com diabetes tipo 1 tratados com insulina com duração <5 anos foi 22%, aumentando para 46% nos pacientes com duração >15 anos. Comparativamente, a taxa em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com insulina foi 7% para pacientes em uso de insulina há <2 anos e 25% para pacientes em uso de insulina há >5 anos. Pacientes diabéticos que são tratados com insulina são particularmente propensos à hipoglicemia induzida por exercício. Em indivíduos normais, a captação de glicose nos músculos esqueléticos aumenta 20-30 vezes durante o exercício. Isto é compensado pelo incremento da liberação de glicose hepática provocada pela queda da concentração de insulina circulante. Nos pacientes tratados com insulina, a liberação contínua de insulina do depósito subcutâneo inibe a produção de glicose no fígado. Além disso, pode ocorrer o aumento da absorção de insulina do sítio de injeção se este estiver próximo aos músculos em atividade.

A incidência de hipoglicemia com as sulfonilureias de terceira geração (ou seja, gliclazida, glibenclamida e glibenclâmida) e com as meglitinidas (ou seja, repaglinida e nateglinida) parece ser menor do que com a geração prévia de sulfonilureias (ou seja, glibenclamida e clorpropamida). Pacientes idosos diabéticos, especialmente aqueles com prejuízo renal ou hepático, são particularmente suscetíveis à hipoglicemia. Assim, necessita-se com frequência da redução da dosagem da sulfonilureia. A hipoglicemia costuma ser prolongada, em especial porque a duração do efeito da sulfonilureia geralmente é bem mais longa do que sua meia-vida plasmática, permanecendo entre 36h e sete dias, a despeito da infusão contínua de glicose. O tratamento complementar com glucagon e/ou diazoxida pode ser necessário para evitar um desfecho fatal.

O risco de hipoglicemia com metformina e tiazolidinedionas (ou seja, pioglitazona) é negligível. Estes compostos atuam sensibilizando os tecidos periféricos à insulina, mas não alteram diretamente a secreção insulínica. Eles raramente causam hipoglicemia quando utilizados em monoterapia, mas podem contribuir para a hipoglicemia quando empregados em associação a insulina, sulfonilureias ou outros secretagogos de insulina.

Os análogos do peptídeo tipo glucagon 1 (como exenatida e liraglutida) e os inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (como sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina) não parecem estar associados ao aumento do risco de hipoglicemia quando utilizados em monoterapia, ou em combinação com sensibilizadores de insulina (como metformina e tiazolidinedionas) em estudos clínicos de curta duração. Isso acontece apesar de o risco de hipoglicemia aparentemente aumentar quando os análogos de GLP-1 são empregados com sulfonilureias.

Conduta

Em pacientes com eventos hipoglicêmicos assintomáticos ou sintomáticos comprovados, deve-se considerar inicialmente dosagem excessiva, tipo ou momento inadequado da dose de insulina ou de secretagogos de insulina. É necessário investigar condições que possam alterar a oferta de glicose exógena (p. ex., a não realização de refeições), a produção de glicose endógena (p. ex., álcool), a utilização de glicose (p. ex., exercício), a sensibilidade à insulina (p. ex., perda de peso) ou sua depuração (p. ex., dano renal). Episódios recorrentes de hipoglicemia ou histórico de inconsciência hipoglicêmica evidenciam a necessidade de uma revisão detalhada do regime de tratamento.

TRATAMENTO EMERGENCIAL DA HIPOGLICEMIA

Deve-se suspeitar de hipoglicemia em todos os pacientes que chegarem ao serviço de emergência com alteração do estado mental. Nesses pacientes, o diagnóstico de hipoglicemia deve ser prontamente investigado por meio do teste de glicemia capilar. Deve sempre ser realizada a coleta de uma amostra de sangue para análise laboratorial, a fim de confirmar o resultado; contudo, o tratamento terapêutico não deve ser retardado pela espera da confirmação laboratorial. Quando houver hipoglicemia, a administração de glicose deve ser imediata, preferencialmente por via oral quando o paciente estiver consciente e puder engolir água em segurança, sem risco de aspiração. A dose de glicose oral deve estar entre 10-20g em pacientes adultos, e esta dose pode ser repetida três vezes (se necessário) antes do consumo de uma refeição contendo carboidratos complexos, a fim de assegurar efeitos duradouros.

Se o nível de consciência do paciente não possibilitar terapia oral, indica-se a glicose parenteral: a dose de glicose para um adulto normal é de 25-50g IV administrada na forma de um bólus de 50-100mL de 50% de dextrose. Segue-se a dose de manutenção de 10% de dextrose IV a 3mL/kg por hora.

A falha da resposta à glicose leva à necessidade de administrar glucagon por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa (1mg em adultos). São empregados esteroides (p. ex., hidrocortisona 1-2mg/kg IV a cada 6h) se o paciente permanecer refratário à terapia padrão para hipoglicemia ou se houver suspeita de insuficiência adrenal. As sulfonilureias consistem em uma causa importante de hipoglicemia refratária. Elas atuam estimulando a secreção de insulina, e a administração de glicose

para tratar a hipoglicemia aumenta ainda mais a liberação de insulina, o que contribui para a perpetuação da hipoglicemia. Por isso, diazoxida ou octreotida podem ser indicadas para pacientes com hipoglicemia induzida por sulfonilureia.

CAUSAS DE HIPOGLICEMIA

Administração clandestina de agentes hipoglicemiantes (hipoglicemia factícia ou criminosa)

A hipoglicemia factícia autoinduzida ou clandestina sempre deve ser considerada em pacientes com hipoglicemia espontânea. Deve-se suspeitar deste diagnóstico em indivíduos com acesso a insulina, sulfonilureias ou meglitinidas, como pacientes diabéticos (e seus familiares, amigos e cuidadores) e profissionais de saúde. Os pacientes costumam negar veementemente a autoadministração e raramente demonstram sinais de transtornos psiquiátricos. Pacientes com diabetes podem relatar ataques hipoglicêmicos, apesar de omitirem o uso de insulina ou fármacos à base de sulfonilureias. Alguns têm características da síndrome de Münchhausen, com história de hospitalizações frequentes, procedimentos cirúrgicos prévios e viagens extensas.

Se houver a suspeita, o paciente deve ser admitido no hospital para observação detalhada e o sangue, coletado durante a hipoglicemia para a análise das concentrações plasmáticas de insulina, peptídeo-C, pró-insulina, anticorpos anti-insulina e agentes hipoglicemiantes orais. A elevação da concentração plasmática de insulina acompanhada por supressão da concentração de peptídeo-C confirma o diagnóstico de autoadministração de insulina. Se as concentrações plasmáticas de insulina e de peptídeo-C estiverem inapropriadamente elevadas, deve-se analisar os fármacos (a rigor, para todas as sulfonilureias e meglitinidas disponíveis), a fim de evitar um diagnóstico incorreto de insulinoma. Uma vez confirmado o diagnóstico de hipoglicemia factícia, deve-se indicar ao paciente o aconselhamento e a terapia psiquiátrica.

A ingestão acidental de fármacos sulfonilureia ou meglitinidas é rara, mas deve ser considerada em todos os pacientes com hipoglicemia espontânea. O médico deve estar atento para a possibilidade de ingestão acidental se houver o relato de que um cônjuge ou um familiar fazem uso deste tipo de medicamento. Também deve ser considerada a possibilidade de prescrição ou fornecimento errôneo do fármaco.

Tumores de células das ilhotas (insulinoma)

Os insulinomas são raros, com uma incidência anual de cerca de quatro casos por milhão de pessoas. Podem ocorrer em qualquer idade, sendo que cerca de 80% ocorrem entre 20 e 60 anos e, provavelmente, há uma discreta preponderância em mulheres. Em aproximadamente 80% dos pacientes, há um adenoma benigno solitário. Geralmente, os adenomas benignos são pequenos (1 a 2 cm de diâmetro) e ocorrem com a mesma frequência na cabeça, no corpo e na cauda do pâncreas. Ocorrem tumores múltiplos em cerca de 10% dos pacientes e aproximadamente 10% dos insulinomas são malignos, com metástases regionais ou distantes. Em torno de 8% dos insulinomas estão associados à neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM1). Em adultos, já foram descritas a hiperplasia difusa das células das ilhotas e a síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não insulinoma (ver a seguir). Muitos insulinomas contêm e secretam outros hormônios além da insulina (glucagon, gastrina, somatostatina e polipeptídeo pancreático); entretanto, a hipersecreção destes hormônios não costuma estar associada a sintomas clínicos.

Quadro clínico

A hipoglicemia é o sintoma clínico característico dos insulinomas. Sintomas neuroglicopênicos, especialmente confusão, fraqueza, discurso lentificado, visão turva e comportamento irracional, ocorrem tipicamente antes do café da manhã, embora 50% dos pacientes também possam apresentá-los ao final da tarde. Mais de 50% dos pacientes têm amnésia e, por isto, a história sempre deve ser corroborada. Hipoglicemia noturna não é incomum e pode-se manifestar como pesadelos e cefaleias matutinas. Os sintomas podem ser provocados por exercícios, não realização de refeições ou pela adoção de dietas de restrição calórica. Podem surgir hemiplegia transiente, convulsões intensas, sinais neurológicos focais e coma, mas danos cerebrais permanentes são raros, ocorrendo exclusivamente em hipoglicemias intensas não diagnosticadas e não corrigidas por muitas horas.

Diagnóstico

O insulinoma é uma causa rara de hipoglicemia espontânea. Causas mais frequentes, como administração de insulina inadvertida ou clandestinamente, ou agentes hipoglicemiantes orais, devem ser descartadas. O diagnóstico de insulinoma requer a comprovação de hipoglicemia, concentrações plasmáticas de insulina não suprimidas ou elevadas durante a hipoglicemia e um tumor pancreático. Pacientes com suspeita de insulinoma devem ser submetidos a jejum prolongado com

monitoramento das concentrações plasmáticas de glicose, insulina, peptídeo-C, pró-insulina e β -OHB, seguindo-se um teste de estímulo de glucagon (quando indicado). Em pacientes com insulinoma, as concentrações plasmáticas de insulina, peptídeo-C e pró-insulina não suprimem, a despeito da presença de hipoglicemia. Os valores de referência diagnósticos na hipoglicemia são concentrações plasmáticas de insulina $\geq 2,5$ mUI/mL, peptídeo-C $\geq 0,6$ ng/mL, pró-insulina $\geq 0,7$ mUI/mL, β -OHB ≤ 28 mg/dL e aumento da glicemia em ≥ 25 mg/dL após o glucagon intravenoso. A razão molar insulina/peptídeo-C plasmáticos é da ordem de 1:5, em comparação a aproximadamente 1:10 em indivíduos normais, devido à menor extração hepática de insulina. As concentrações plasmáticas de pró-insulina são significativamente maiores em pacientes com insulinoma do que em indivíduos normais, e a razão molar insulina/pró-insulina é cerca de 1:1, comparado com, aproximadamente, 6:1 em indivíduos normais.

Localização

A tentativa de localização pré-operatória é válida somente se for estabelecido um diagnóstico bioquímico definitivo. O diâmetro médio de insulinomas costuma ser $< 2,0$ cm, e técnicas de imagem não invasivas podem ser falhas em sua detecção. A tomografia computadorizada (TC) detecta 70-80% e a ressonância magnética por imagem (RMI), cerca de 80% dos insulinomas. Uma porcentagem importante dos insulinomas expressa receptores celulares de superfície para somatostatina, e já foi demonstrado que a cintigrafia do receptor de somatostatina tem sensibilidade de 80%. Contudo, a localização equivocada não é incomum com modalidades não invasivas (ou seja, a localização sugerida por estes procedimentos podem não corresponder à do tumor encontrado durante a cirurgia). Há relatos de que procedimentos invasivos de imagem, como a ultrassonografia pancreática endoscópica, a angiografia seletiva do tronco celíaco e a amostragem da veia portal trans-hepática, têm sensibilidade de $>90\%$. No caso da estimulação seletiva com cálcio intra-arterial na amostragem da veia hepática (amostragem estimulação-venosa arterial, ASVS, do inglês *arterial stimulation and venous sampling*), usando gradientes de insulina e peptídeo-C plasmáticos, demonstrou-se alta sensibilidade, de 94%, sendo empregada quando outros procedimentos de imagem originam resultados ambíguos ou negativos. Entretanto, esse é o procedimento de escolha para a confirmação da síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não insulinoma e da hipoglicemia pós-derivação gástrica em Y de Roux, uma vez que outras técnicas de imagem são negativas nestes distúrbios.

Tratamento

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para tumores secretores de insulina, sendo curativa em mais de 90% dos casos. Em cerca de 5-10% dos pacientes, não é possível encontrar o tumor por laparotomia. Nesses casos, o paciente precisa ser encaminhado para um centro de excelência para exames de imagem complementares e nova operação. A prática prévia de pancreatectomia dois-terços distais às cegas não é mais recomendada. Em alguns centros, a análise das concentrações plasmáticas de insulina intraoperatória tem sido empregada para assegurar a remoção completa do tumor. Isto pode ser importante em pacientes com NEM1, que são acometidos por vários insulinomas. A taxa de recorrência após a ressecção cirúrgica é de 7%, sendo muito maior, 21%, para indivíduos com NEM1.

Se a cirurgia for contraindicada, o tratamento clínico com diazóxido ou um análogo da somatostatina, como a octreotida, pode reduzir a liberação de insulina. O diazóxido, uma benzotiazida não diurética, suprime a liberação de insulina em cerca de 50% dos pacientes. Em casos responsivos, ele também pode ser útil na conduta pré-operatória. Este fármaco inibe diretamente a liberação de insulina por meio de seu efeito no canal K^+ ATP. A dose padrão diária é 150-450mg, podendo ser aumentada para até 800mg/dia. Seu principal efeito adverso é a retenção de sódio e água, o que pode ser prevenido pela administração de um diurético tiazídico. Cerca de 50% dos pacientes com insulinoma se beneficiam da octreotida. A dose habitual é 100mg injetados três vezes ao dia, e efeitos adversos, como diarreia e esteatorreia, são raros. Entretanto, o efeito da octreotida depende do receptor de somatostatina do subtipo 2 nas células tumorais do insulinoma. Um OctreoScan® positivo não é pré-requisito para iniciar o tratamento com octreotida, uma vez que estudos já demonstraram que, em pacientes com insulinoma e exames de imagem negativos, a somatostatina reduziu as concentrações de insulina significativamente e diminuiu a incidência de episódios de hipoglicemia. Em insulinomas malignos, quimioterapia citotóxica com estreptozotocina, doxorrubicina e 5-fluorouracil podem ser empregados. Quando a quimioterapia sistêmica é malsucedida em pacientes com doença metastática irresssecável no fígado, a embolização da artéria hepática e a quimioterapia intra-arterial podem ser utilizadas para controlar os sintomas, a fim de inibir o crescimento do tumor e melhorar a sobrevida.

Síndrome pancreatogênica hipoglicêmica não insulinoma (NIPHS)

Uma síndrome rara de hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena foi descrita em pacientes adultos que sofrem de hipoglicemia pós-prandial mediada por insulina. A síndrome caracteriza-se por episódios de neuroglicopenia em até 4h após a ingestão de uma refeição, testes de jejum prolongado negativos e estudos perioperatórios para localização de insulinoma negativos, mas

testes de estímulo de cálcio intra-arterial positivos. Histologicamente, observa-se hipertrofia difusa das ilhotas pancreáticas, às vezes com hiperplasia, e células β com núcleos aumentados e hiper cromáticos (nesidioblastose). Os pacientes não são portadores de mutações nos genes *SUR1 (ABCC8)* ou *KIR6.2 (KCNJ11)*, que codificam as subunidades do canal de potássio sensível a ATP pancreático, responsável pela secreção de insulina induzida por glicose, e que já foram descritos como causa de hipoglicemia hiperinsulinêmica em crianças. Assim, foi proposto que pacientes adultos com hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena devem ter mutações em outros genes ainda não identificados, que estão envolvidos na regulação da secreção da insulina.

Alguns pacientes submetidos à cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux para obesidade desenvolveram sintomas neuroglicopênicos pós-prandiais, como resultado de hiperinsulinemia endógena. Estes sintomas são diferentes dos atribuídos à síndrome de *dumping*, caracterizada por sudorese, tontura e ruborização, mas não neuroglicopenia. O mecanismo preciso da hipoglicemia nesses pacientes ainda não foi esclarecido, mas há relação com o aumento da secreção de GLP-1 e com a redução da concentração de grelina. Há relatos de nesidioblastose em alguns pacientes, porém não em outros e, por isso, convém determinar se a hipoglicemia induzida por derivação gástrica é resultado de uma anormalidade da estrutura pancreática ou uma desregulação funcional da secreção de insulina pós-prandial. Alguns pacientes respondem a restrições na dieta ou medicações (inibidores da α -glicosidase, diazóxido, bloqueadores de canal de cálcio, octreotida), embora outros necessitem de pancreatectomia parcial.

Hipoglicemia por tumor de células não ilhotas (NICTH)

A hipoglicemia por tumor de células não ilhotas (NICTH, do inglês *non-islet cell tumour hypoglycaemia*) é a denominação dada à hipoglicemia causada por tumores distintos do insulinoma. Vários tumores já foram associados à hipoglicemia ([Quadro 17.5](#)). A maioria dos pacientes é de idosos e manifesta predominantemente sintomas neuroglicopênicos que, possivelmente, antecedem em muitos anos o reconhecimento da existência do tumor. Na maioria dos casos, especialmente aqueles decorrentes de grandes tumores mesenquimais, o tumor é prontamente detectável por exame físico ou radiológico, mas em outros o tumor pode ser pequeno e de difícil detecção.

QUADRO 17.5

Tumores de células não ilhotas associados à hipoglicemia.

Tumores do tecido conjuntivo (mesodérmicos)

- Fibroblastoma
- Fibroma
- Fibrossarcoma
- Hemangioendotelioma
- Histiocitoma
- Liossarcoma
- Lipossarcoma
- Tumores mesenquimais do diafragma, do pâncreas e da pleura
- Mesoteliomas
- Rabdiossarcoma

Tumores de origem epitelial

- Carcinoma adrenal
- Carcinoma de mama e colo uterino
- Carcinoma do trato gastrointestinal e pulmão
- Carcinoma de próstata
- Hepatoma
- Feocromocitoma
- Tumor de Wilms e hipernefoma

Tumores de origem hematopoética

- Leucemia (mielocítica crônica)
- Linfoma
- Mieloma

Apudomas

- Tumores carcinoides

A patogênese da hipoglicemia foi relacionada com a secreção pelo tumor do fator de crescimento tipo insulina 2 processado (pro-IGF-2, do inglês *processed insulin-like growth fator 2*) de modo incompleto. Esta forma de IGF-2 liga-se fracamente às suas proteínas de ligação e penetra mais livremente nos espaços teciduais. Normalmente, IGF-1 e IGF-2 circulam quase completamente ligados às proteínas de ligação a IGF (IGFBPs, do inglês *IGF-binding proteins*) específicas.

Eles podem ser detectados como complexos binários (IGF-1 ou IGF-2 com IGFBP-3) ou complexos ternários (IGF-1 ou IGF-2 com IGFBP-3 e uma subunidade ácido-lábil, ALS, do inglês *acid-labile subunit*). No plasma humano normal, 70-80% de IGF-2 estão associados a um complexo ternário IGFBP de 150kD, consistindo em IGF-2, IGFBP-3 e uma ALS, enquanto 20-30% estão ligados a um complexo binário de <60kD que consiste em IGF-2 e IGFBP-3, e <2% está presente na forma livre. Complexos ternários parecem estar confinados à circulação, enquanto complexos binários parecem deixar a circulação quase tão rápido quanto a forma livre. Em NICTH, a produção de IGFBP-3 e de ALS está diminuída e a habilidade do complexo binário em formar o complexo ternário mais estável está prejudicada; por isso, a IGF-2 derivada de tumor ocorre em grande parte como complexos binários IGF-IGFBP, os quais têm reciclagem bastante aumentada quando comparados com os complexos ternários. Apesar de as concentrações de IGF-2 circulantes estarem geralmente normais, a razão de pró-IGF-2 para IGF-2 é elevada. O pró-IGF-2 interage com receptores de insulina e receptores de IGF-1 e inibe a secreção de GH, o que, por sua vez, ocasiona a diminuição da concentração plasmática de IGF-1. A baixa concentração de GH também resulta na redução de IGFBP-3, contribuindo para maior biodisponibilidade de pró-IGF-2. Assim, a hipoglicemia de tumores secretores de pró-IGF-2 caracteriza-se por supressão de insulina e de peptídeo-C, concentrações de GH e de β -OHB inapropriadamente baixas, e razão molar de IGF-2/IGF-1 totais plasmáticos habitualmente >10.

A remoção cirúrgica de um tumor benigno ou localmente invasivo costuma resultar na remissão completa da hipoglicemia. O tratamento com GH humano (hGH) e/ou prednisolona também tem sido empregado, demonstrando bons efeitos. Acredita-se que o hormônio de crescimento exerça seu efeito benéfico estimulando a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas, além de aumentar a produção de IGFBP-3 e a redistribuição da IGFBP-3 plasmática da forma binária para a ternária, potencialmente reduzindo a biodisponibilidade de pró-IGF-2. Entretanto, esse efeito é induzido exclusivamente em doses suprafisiológicas de GH. A prednisolona, em doses diárias de 30mg ou mais, alivia a hipoglicemia por meio da estimulação direta da gliconeogênese e da glicogenólise e, possivelmente, também suprime a produção tumoral de pró-IGF-2. Apesar de os dois tratamentos serem efetivos para atenuar a hipoglicemia, o benefício da prednisolona possivelmente é maior e mais duradouro do que a supressão de pró-IGF-2.

Hipoglicemia autoimune

Duas síndromes autoimunes que podem causar hipoglicemia já foram descritas. Em uma delas, os anticorpos se ligam a receptores de insulina e mimetizam a ação da insulina. A hipoglicemia pode ser tanto de jejum quanto pós-prandial e, geralmente, é grave. Alguns pacientes podem apresentar uma fase prévia de hiperglicemia e resistência insulínica significativa, enquanto em outros pacientes o estabelecimento da hipoglicemia é a primeira manifestação da síndrome. Na maioria dos pacientes portadores desta síndrome também há evidência, seja laboratorial (títulos elevados de anticorpos antinucleares, antitiroidianos, antimitocondriais e antiplaquetários) ou clinicamente, de outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, cirrose biliar primária ou tireoidite de Hashimoto ([Quadro 17.6](#)). Investigações laboratoriais demonstram altas concentrações plasmáticas de insulina (como resultado da interferência com o ensaio para insulina), porém concentrações de peptídeo-C e pró-insulina são suprimidas, de modo semelhante ao que ocorre na administração clandestina de insulina. Assim, a demonstração da presença de anticorpos contra o receptor de insulina (IR-A, do inglês *insulin receptor antibodies*) é essencial para o diagnóstico. A hipoglicemia parece responder rapidamente a altas doses de esteroides, mas não à imunossupressão ou à plasmaférese. O prognóstico é ruim, mas, naqueles que sobrevivem, os anticorpos antirreceptores desaparecem e a remissão ocorre após vários meses ou anos.

QUADRO 17.6

Condições associadas à hipoglicemia autoimune

Condições associadas a anticorpos antirreceptor de insulina

Doenças autoimunes

- Alopecia
- Trombocitopenia autoimune
- Tireoidite de Hashimoto
- Cirrose biliar primária
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Síndrome de Sjögren

Malignidade

- Doença de Hodgkin

Condições associadas a anticorpos anti-insulina

Doenças autoimunes

- Doença de Graves
- Artrite reumatoide

- Lúpus eritematoso sistêmico
- Polimiosite

Medicamentos

- Insulina (humana, animal)
- Fármacos contendo grupos sulfidril ou tiol (captopril, carbimazol, D-penicilamina, tioglicose-ouro, glutatona)
- Hidralazina
- Interferon- α
- Isoniazida
- Procainamida

Outros

- Doenças hepáticas alcoólicas
- Gamopatia monoclonal benigna
- Mieloma múltiplo
- Pós-transplante pancreático

A outra síndrome, a síndrome da insulina autoimune, em que anticorpos são direcionados contra a insulina, foi relatada principalmente no Japão e é extremamente rara. A maior parte dos pacientes é de meia-idade, sem história prévia de administração de insulina, e pode ter evidência de outras doenças autoimunes como doença de Graves, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico ([Quadro 17.6](#)). Já foi relatada a associação à administração de certos fármacos, como carbimazola, hidralazina, procainamida, penicilamina, glutatona e captopril. A hipoglicemia ocorre mais frequentemente no período pós-prandial, apesar de hipoglicemia de jejum também ter sido relatada. A apresentação pode ser preocupante, em decorrência de neuroglicopenia grave, com confusão e até mesmo coma. Paradoxalmente, pode ocorrer hiperglicemia imediatamente após uma refeição ou teste oral de glicose. Diversos mecanismos possíveis para a hipoglicemia têm sido sugeridos. A dissociação abrupta da insulina de seus anticorpos é a mais plausível. Investigações laboratoriais revelam concentrações plasmáticas de insulina elevadas, mas, devido à produção endógena de insulina, a concentração de peptídeo-C não está completamente suprimida. A maioria da insulina circulante está ligada a anticorpos, e a demonstração da presença de anticorpos anti-insulina é fundamental para fazer o diagnóstico. Na maior parte dos casos, a hipoglicemia, em geral, é transitente e se resolve espontaneamente. Em casos graves, o tratamento dietético com base em refeições frequentes com baixa concentração de carboidratos e acarbose tem produzido algum benefício no alívio da hipoglicemia.

Hipoglicemia associada a deficiência renal

O dano renal é um fator predisponente comum para a hipoglicemia e, provavelmente, consiste na segunda causa mais comum de hipoglicemia em pacientes hospitalizados, atrás apenas da terapia com insulina. O fator predisponente mais importante para hipoglicemia em doenças renais crônicas (DRC) é a restrição calórica, seja aguda, decorrente de anorexia e vômito, ou crônica. Outros fatores predisponentes são doença hepática concomitante, insuficiência cardíaca congestiva, sepse e terapia farmacológica com insulina, agentes hipoglicemiantes orais e β -bloqueadores. A patogênese da hipoglicemia em dano renal é complexa, sendo que diversos mecanismos já foram propostos. Em indivíduos normais, os rins desempenham papel principal na gliconeogênese e, possivelmente, fornecem até 45% da glicose durante o jejum prolongado. Em pacientes urêmicos, que frequentemente estão desnutridos, a gliconeogênese renal pode não ser capaz de manter o suprimento adequado de glicose, mesmo se a gliconeogênese hepática estiver normal. Outros mecanismos são glicogenólise e gliconeogênese hepáticas prejudicadas; aumento da meia-vida da insulina em decorrência da diminuição de sua degradação renal; disponibilidade reduzida de alanina, e mecanismos contrarregulatórios prejudicados.

A terapia para diabetes melito, com insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais, é de longe a causa mais comum de hipoglicemia em pacientes com dano renal. O principal motivo é a diminuição da degradação renal da insulina, frequentemente levando à redução da necessidade de insulina e de sulfonilureia. A hipoglicemia iatrogênica pode ser uma consequência da hemodiálise ou da diálise peritoneal. Em pacientes submetidos à hemodiálise, o mecanismo pode ser decorrente, em parte, da hiperinsulinemia induzida por glicose pós-diálise, causada por alto conteúdo de glicose no dialisado e decorrente parcialmente da degradação de insulina nos rins.

Os principais sintomas de hipoglicemia urêmica são neuroglicopênicos (sonolência, cefaleia, letargia, confusão, -convulsões e coma) e podem ser confundidos com os sintomas da síndrome de desequilíbrio dialítico. A hipoglicemia espontânea em dano renal, não associada a agentes hipoglicêmicos ou diálise, é um sinal de mau prognóstico, sendo que mais da metade dos pacientes morre alguns meses após seu estabelecimento.

Uma vez que a depuração de insulina, peptídeo-C e pró-insulina está prejudicada na DRC, estes parâmetros não são confiáveis para descartar o diagnóstico de insulinoma nesses pacientes. Neste contexto, o β -OHB, analisado durante o teste de jejum prolongado, e a resposta da glicose ao glucagon têm sido relatados como os melhores parâmetros diagnósticos.

Hipoglicemia associada à doença hepática

Apesar de o fígado ter papel fundamental na homeostase normal de glicose, a hipoglicemia é rara em pacientes com doença hepática. A homeostase de glicose pode ser mantida com a massa de hepatócitos funcionantes reduzida a <20% do normal, e a hipoglicemia não ocorre até que o fígado esteja extensivamente danificado. Habitualmente, a hipoglicemia não é uma característica da insuficiência hepática crônica, nem está relacionada com a produção de coma hepático. Em contrapartida, ocasionalmente ela pode estar associada à doença hepática moderada, e já foi identificada em várias doenças hepáticas como infiltração lipídica, cirrose portal, hepatite infecciosa e carcinoma hepatocelular.

A hipoglicemia de Frank também é incomum na insuficiência hepática aguda (fulminante), seja em decorrência de infecção viral ou de fármacos hepatotóxicos. Quando ela ocorre, pode ser grave e persistente. O diagnóstico de hipoglicemia hepatógena pode ser difícil, uma vez que a extensão da doença hepática, avaliada por testes de função hepática padronizados, não se correlaciona com o grau de hipoglicemia. Assim, outras causas de hipoglicemia sempre devem ser consideradas em pacientes com hipoglicemia e testes de função hepática anormais. Acredita-se que a hipoglicemia associada à insuficiência cardíaca congestiva, à seps e à síndrome de Reye decorre de mecanismos hepáticos.

Hipoglicemia decorrente de deficiências endócrinas

Deficiências endócrinas, especialmente as que envolvem as glândulas pituitária e adrenal, podem resultar em baixas concentrações sanguíneas de glicose, as quais raramente são <54 mg/dL, exceto quando associadas a outros distúrbios. A hipoglicemia espontânea decorrente de insuficiência pituitária é mais frequentemente constatada em recém-nascidos e crianças do que em adultos, mas, eventualmente, pode ser o sinal de apresentação, especialmente em idosos. A hipoglicemia decorre principalmente de deficiência de GH, porém a deficiência de ACTH associada acentua a tendência à hipoglicemia. A hipoglicemia espontânea também é reconhecida em deficiência isolada de ACTH ou de GH, sobretudo após jejum prolongado. Geralmente, suspeita-se do diagnóstico no exame clínico, e sua confirmação é feita por testes combinados adequados de avaliação da função pituitária (Cap. 18). As concentrações plasmáticas de insulina e peptídeo-C estão apropriadamente suprimidas, mas não a concentração de β -OHB. Isso indica que a cetogênese pode não estar prejudicada na ausência do hormônio de crescimento. Nesse contexto, a hipoglicemia deve ser tratada com glicose e hidrocortisona.

A hipoglicemia é incomum na insuficiência adrenal primária (doença de Addison). Ela pode ser precipitada pela ausência de uma refeição ou um exercício e decorre, principalmente, da gliconeogênese prejudicada. O álcool, por prejudicar ainda mais a gliconeogênese, também pode provocar hipoglicemia nesses pacientes. Uma concentração plasmática de cortisol no limite inferior do intervalo de referência, durante um episódio de hipoglicemia espontânea, não é evidência suficiente da insuficiência adrenocortical, pois pode ser o resultado de um limiar glicêmico mais baixo para o estímulo da secreção de cortisol em pacientes com hipoglicemia recorrente não acompanhada de insuficiência adrenal. As concentrações plasmáticas de insulina e peptídeo-C são apropriadamente baixas e a concentração de β -OHB é elevada. A hipoglicemia que ocorre na insuficiência adrenal aguda (crise addisoniana) é uma emergência médica e necessita de correção imediata por infusão de glicose intravenosa, além da hidrocortisona e de outras medidas.

A hiperplasia adrenal congênita é uma causa rara de hipoglicemia neonatal. Na maioria dos pacientes, a deficiência de cortisol não é grave, devido ao aumento compensatório da secreção de ACTH.

Apesar de o hipotireoidismo não tratado estar associado a alguma redução da concentração sanguínea de glicose em jejum, há relatos de hipoglicemia sintomática em apenas alguns casos e sua existência tem sido questionada. A deficiência de outros hormônios glicogênicos, como epinefrina e glucagon, parece não causar hipoglicemia.

Hipoglicemia induzida por fármacos

Insulina, análogos de insulina e secretagogos de insulina (sulfonilureias e meglitinidas) são, sem dúvida, a causa mais comum de hipoglicemia. A ingestão restrita de carboidratos e dano renal e hepático são fatores precipitantes. As sulfonilureias podem cruzar a barreira placentária e estimular a secreção de insulina no feto. A hipoglicemia que ameaça a vida já foi relatada em crianças recém-nascidas de mães diabéticas que foram tratadas com clorpropamida durante o terceiro trimestre de gestação. A hipoglicemia induzida por sulfonilureia pode ser prolongada, especialmente nos indivíduos com dano renal, estendendo-se por até sete dias e necessitando de tratamento contínuo. A mortalidade é alta, variando de 7,5 a 8,4%, e, na tentativa de suicídio com sulfonilureias, a mortalidade é ainda maior, com sete casos a cada 20 relatos.

A superdose de salicilato já foi associada à hipoglicemia em crianças. Nos adultos, já foi demonstrado que doses terapêuticas de salicilatos reduzem a concentração sanguínea de glicose tanto em pacientes diabéticos quanto nos não diabéticos. O mecanismo pelo qual os salicilatos produzem hipoglicemia é desconhecido. Entre os possíveis mecanismos, estão o aumento da secreção insulínica e a inibição da gliconeogênese hepática.

Em doses terapêuticas, os β -bloqueadores não seletivos (p. ex., propranolol) podem induzir hipoglicemia, sobretudo quando há outros fatores predisponentes, como doença hepática, jejum ou exercício extenuante. A hipoglicemia também já foi relatada em crianças recém-nascidas de mães tratadas com propranolol até poucas horas antes do parto. O mecanismo proposto é por meio da prevenção das respostas normais gliconeogênicas e glicogenolíticas mediadas pelo glucagon no fígado. Em pacientes diabéticos, os β -bloqueadores podem alterar o padrão dos sintomas adrenérgicos na hipoglicemia pela diminuição da ocorrência de tremores e palpitações e pelo aumento da ocorrência de sudorese. Além disso, devido à glicogenólise e à gliconeogênese hepáticas serem estimuladas por receptores β_2 , o bloqueio desses receptores por β -bloqueadores não seletivos pode prolongar o tempo de recuperação da hipoglicemia. Entretanto, os β -bloqueadores seletivos (p. ex., atenolol e bisoprolol) não prejudicam a recuperação da hipoglicemia em pacientes tratados com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais.

A quinina estimula a secreção de insulina e seu uso intravenoso no tratamento da malária *falciparum* já foi associado à hipoglicemia intensa. As concentrações plasmáticas de insulina e peptídeo-C são elevadas, o que indica aumento da secreção endógena. A malária *falciparum*, especialmente em crianças, pode por si mesma causar hipoglicemia. Contudo, isto está associado à supressão da concentração plasmática de insulina e, provavelmente, decorre da alta ingestão de glicose pelos eritrócitos parasitados. Dano renal agudo, disfunção hepática e jejum intenso são comuns na malária e podem ser fatores adicionais para a precipitação da hipoglicemia. Os sintomas de hipoglicemia podem ser confundidos com os de malária cerebral, e a glicose sanguínea sempre deve ser monitorada nestes pacientes. A hipoglicemia induzida por quinina, que ameaça a vida, pode ser tratada com octreotida, que bloqueia os efeitos insulíntricos da quinina.

A pentamidina, um fármaco empregado para o tratamento de tripanosomíase e de leishmaniose, tem efeito tóxico direto sobre as células β , provocando a liberação da insulina pré-formada e, conseqüentemente, hipoglicemia. Em seguida, pode ocorrer destruição das células β , com deficiência de insulina definitiva e diabetes. A pentamidina também é empregada para o tratamento da infecção por *Pneumocystis carinii*, e há pelo menos 30 casos relatados de hipoglicemia grave induzida por pentamidina em pacientes com AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida, do inglês *acquired immune deficiency syndrome*) subnutridos.

A disopiramida, um fármaco antiarrítmico, também já foi associada à hipoglicemia grave, principalmente em pacientes idosos com dano renal ou hepático. Pacientes portadores de tumores endócrinos não funcionais e metástase hepática têm risco de desenvolver hipoglicemia quando tratados com análogos da somatostatina de longa duração, como resultado da redução da secreção de glucagon e GH.

Outros fármacos que eventualmente causam hipoglicemia são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), os antagonistas do receptor de angiotensina, o haloperidol, a lidocaína, o ácido p-aminobenzoico, a fenilbutazona, o propoxifeno, o saquinavir, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores de tirosina quinases e as sulfonamidas.

Hipoglicemia induzida por álcool

O álcool pode ser associado tanto à hipoglicemia de jejum quanto à reativa. Diversos mecanismos podem ser desencadeados na hipoglicemia de jejum induzida por álcool, sendo o mais importante a inibição direta da gliconeogênese. Isto decorre principalmente do acúmulo de NADH e do aumento da razão NADH/NAD⁺, resultante da oxidação do etanol.

A hipoglicemia de jejum induzida por álcool costuma ocorrer de 6-36h após a ingestão de álcool em quantidade moderada a grande. A maioria dos pacientes tem idade entre 20 e 40 anos, mas, eventualmente, pode ocorrer em crianças após a ingestão de uma quantidade relativamente pequena de álcool. Os pacientes manifestam sintomas neuroglicopênicos, como estupor e coma. A respiração do paciente pode ter o odor de álcool, e os sintomas podem ser confundidos com intoxicação alcoólica aguda. Portanto, o atraso da recuperação de uma presumida intoxicação alcoólica deve alertar o médico quanto à possibilidade de hipoglicemia.

A concentração sanguínea de glicose costuma estar <40 mg/dL, e o álcool quase sempre é detectável no sangue, apesar de a concentração não ser necessariamente muito alta. Um sinal característico é a acidose metabólica grave com alta concentração de lactato no sangue. Quase invariavelmente há hiperketonemia e cetonúria, embora predominantemente na forma de β -OHB, uma vez que o acúmulo de NADH suprime a conversão de β -OHB a acetoacetato. Por isso, a cetose pode passar despercebida se forem empregados métodos que detectam apenas acetoacetato (p. ex., Ketostix®). As concentrações plasmáticas de insulina e peptídeo-C durante a hipoglicemia estão, em geral, apropriadamente suprimidas. O diagnóstico e o tratamento imediatos, com glicose intravenosa, são essenciais, uma vez que a mortalidade é relativamente alta. O glucagon não é eficiente porque a reserva hepática de glicogênio está esgotada no momento em que a hipoglicemia se estabelece.

O álcool potencializa os efeitos hipoglicêmicos da insulina e de fármacos sulfonilureias. Em pacientes tratados com insulina, a ingestão de álcool pode produzir hipoglicemia intensa, sendo fatal. A hipoglicemia resultante do efeito combinado do álcool com sulfonilureia tende a ser menos intensa, possivelmente porque os pacientes diabéticos que recebem estes

medicamentos geralmente são obesos e, assim, estão em parte protegidos dos efeitos hipoglicêmicos do álcool. Isto decorre do fato de o álcool não inibir a liberação de glicose dos estoques de glicogênio preexistentes, e em indivíduos obesos esta reserva geralmente é suficiente para suprir a necessidade de glicose durante o jejum por 12h ou mais.

Já se demonstrou que o álcool potencializa os efeitos estimuladores de insulina da glicose e, conseqüentemente, aumenta o risco de hipoglicemia reativa. Esta reação pode ser demonstrada em 10-20% dos indivíduos saudáveis que consumiram uma mistura de álcool com sacarose, como na “gim-tônica” com estômago vazio e que se recusaram a se alimentar durante algumas horas seguintes. Entretanto, este efeito não é observado quando a sacarina ou a frutose são substituídas por sacarose como agente adoçante. Alimentos amiláceos, como biscoitos aperitivos e pães, aumentam o risco de hipoglicemia reativa, enquanto alimentos compostos principalmente por gordura ou proteína exibem o efeito contrário.

Hipoglicemia decorrente da ingestão deficiente de energia

A hipoglicemia sintomática é bem reconhecida no jejum prolongado e já foi observada em pacientes com má nutrição calórica por ingestão insuficiente de proteínas e anorexia nervosa. Em geral, a hipoglicemia decorre de reserva hepática de glicogênio reduzida, bem como do suprimento diminuído de substratos gliconeogênicos. Além disso, a redução da cetose decorrente da depleção importante dos estoques de gordura priva o sistema nervoso central de uma fonte alternativa de energia. Os principais fatores de risco são baixo peso corporal e infecção intercorrente. O exercício compulsivo excessivo nos pacientes com anorexia nervosa também pode ser um fator. As concentrações plasmáticas de insulina e de peptídeo-C estão devidamente suprimidas. A despeito da baixa concentração de insulina circulante, a concentração de β -OHB é baixa, decorrente da depleção da reserva lipídica. A hipoglicemia na anorexia nervosa consiste em mau prognóstico.

Sepse

A sepse bacteriana, especialmente por gram-negativos, pode causar hipoglicemia às vezes. Já foi postulado que as citocinas produzidas pelos macrófagos, em resposta aos estímulos das endotoxinas, podem induzir hipoglicemia por meio do aumento da secreção de insulina. A liberação de endotoxinas também pode ocasionar um efeito hipoglicêmico direto, provavelmente pela inibição da gliconeogênese. O dano renal agudo, que frequentemente está associado à sepse, também pode ser um fator importante na patogênese da hipoglicemia.

Hipoglicemia relacionada com o exercício

O exercício está associado ao aumento significativo da captação de glicose pelos músculos. Durante os primeiros 5-10 minutos de exercício intenso, a oferta de glicose provém do consumo do glicogênio muscular, mas em torno de 40min, 75-90% da glicose são fornecidos pelo sangue, principalmente pelo incremento da produção hepática de glicose. Inicialmente, 75% do aumento da liberação hepática de glicose são derivados da glicogenólise e 25% da gliconeogênese. Com o prolongamento do exercício, a gliconeogênese se torna mais importante e contribui com até 45% do total de glicose hepática produzida. A diminuição da concentração plasmática de insulina e o aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas, glucagon, cortisol e GH contribuem para o aumento da produção hepática de glicose. Se a produção de glicose no fígado estiver inadequada, a manutenção da glicemia ficará prejudicada, e a hipoglicemia se estabelece.

A hipoglicemia decorrente de exercício intenso é bem conhecida e pode ser o suficientemente grave a ponto de causar convulsões. A despeito do exercício à exaustão poder levar à hipoglicemia, os sintomas de exaustão não estão relacionados com a hipoglicemia, e a administração de glicose não altera o tempo de exercício à exaustão.

Hipoglicemia pós-prandial (reativa)

Em situações raras, a hipoglicemia ocorre exclusivamente em resposta à ingestão de uma refeição. Os sintomas costumam ser neurogênicos ou autonômicos e, em geral, ocorrem duas a quatro horas após a ingestão de alimentos e duram cerca de 10-20min. Estes sintomas são diferentes daqueles da síndrome de *dumping* (ruborização, sudorese, espasmos abdominais e hipotensão), que ocorrem dentro de meia hora após a alimentação. O diagnóstico de hipoglicemia pós-prandial requer a demonstração da tríade de Whipple.

A hipoglicemia pós-prandial pode ocorrer em pacientes submetidos a uma cirurgia gástrica de grande porte, como a derivação gástrica em Y de Roux. Além disso, também é característica de síndrome da insulina autoimune, hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma e pode ser induzida por álcool ou idiopática (ver a seguir). A hipoglicemia pós-prandial também pode ser observada em pacientes com intolerância hereditária à frutose após a ingestão de frutose. É importante

ressaltar que as condições normalmente associadas à hipoglicemia de jejum, como insulinoma, podem produzir às vezes sintomas apenas no período pós-prandial.

A hipoglicemia reativa pós-prandial “idiopática” já foi identificada em um número pequeno de pacientes em que nenhuma outra causa evidente de hipoglicemia foi encontrada. Nesses pacientes, uma dieta pobre em carboidratos refinados e rica em fibras solúveis geralmente é suficiente para amenizar os sintomas. A adição de lanches no meio do período da manhã e à tarde também pode evitar o declínio da glicemia. Os pacientes devem evitar alimentos com açúcar de rápida absorção e substituir a sacarose pela sacarina ou pela frutose, carboidratos não insulínótrópicos. Se os sintomas persistirem a despeito das alterações da dieta mencionadas anteriormente, já se comprovou que um inibidor da α -glicosidase intestinal, como a acarbose, foi bem-sucedido para aliviar os sintomas em alguns pacientes com hipoglicemia pós-prandial idiopática.

A síndrome pós-prandial

Pacientes que manifestam sintomas pós-prandiais, porém sem comprovação de hipoglicemia, devem ser denominados portadores de “síndrome pós-prandial”. Em geral, os sintomas são inespecíficos, como sensação imprecisa de doença, tontura, vertigem, ansiedade, palpitações, fadiga, fome e “tremores internos”, que podem ser semelhantes aos sintomas autônomos de hipoglicemia. Muitos pacientes, especialmente aqueles bem informados sobre hipoglicemia pela literatura leiga, relatam que os sintomas se manifestam após a alimentação, o que sugere hipoglicemia. Entretanto, frequentemente a anamnese minuciosa revela que os sintomas ocorrem imediatamente ou dentro de poucos minutos após a ingestão de alimentos como queijos e pães, que não costumam elevar a concentração sanguínea de glicose em um período de tempo tão curto. Muitos pacientes relatam fraqueza generalizada e inabilidade de concentração entre os ataques. Estes sintomas não são progressivos, mas costumam persistir por vários anos. Antigamente, a confiança no emprego do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) na investigação desta condição ocasionou o diagnóstico equivocado da hipoglicemia “reativa” em muitos desses pacientes. O TOTG não deve ser utilizado neste contexto, uma vez que 10% dos indivíduos saudáveis podem apresentar baixa concentração sanguínea de glicose (<47 mg/dL) durante o teste. Além disso, em muitos pacientes com sintomas pós-prandiais, os sintomas não se correlacionam com o nadir da concentração sanguínea de glicose. Assim, alguns indivíduos podem manifestar sintomas após um teste de tolerância oral de glicose com placebo. A automonitorização doméstica da glicemia para comprovar a hipoglicemia, utilizando glicosímetros, não deve ser incentivada, uma vez que o autodiagnóstico raramente é confirmado por investigações acuradas.

Doenças metabólicas hereditárias

Diversos erros inatos do metabolismo podem produzir hipoglicemia como sua principal manifestação clínica. Estes distúrbios são quase invariavelmente diagnosticados em crianças (Cap. 24), apesar de, em casos moderados, o diagnóstico não ser feito até a vida adulta. A hipoglicemia costuma ser do tipo jejum, mas em alguns distúrbios, por exemplo, galactosemia e intolerância hereditária à frutose, ela se manifesta apenas após a ingestão de determinados tipos de alimentos.

CONCLUSÃO

Hipoglicemia significa, literalmente, baixa concentração sanguínea de glicose. Muitos indivíduos aparentemente saudáveis podem apresentar baixa concentração sanguínea de glicose durante o jejum prolongado, ou três a cinco horas após a ingestão de glicose. A hipoglicemia patológica, portanto, deve ser definida como uma síndrome clínica em que sintomas ou sinais de hipoglicemia ocorrem na presença de baixa concentração plasmática de glicose e que os sintomas ou sinais sejam aliviados após a elevação da concentração plasmática de glicose (tríade de Whipple). Apesar de frequentemente ser considerada uma causa suspeita dos sintomas, a hipoglicemia é rara, exceto em pacientes diabéticos em tratamento com insulina ou medicamentos hipoglicemiantes orais.

O diagnóstico de um distúrbio hipoglicêmico requer um alto grau de suspeita, uma história minuciosa e a avaliação cuidadosa de possíveis patologias de base e fármacos. Um paciente aparentemente hígido com hipoglicemia necessita de uma pesquisa diagnóstica distinta de um paciente que tem uma patologia concomitante ou que está hospitalizado. Em geral, a avaliação das concentrações plasmáticas de glicose, insulina, peptídeo-C e pró-insulina durante os sintomas pode ser suficiente para a confirmação do diagnóstico e a definição da causa da hipoglicemia. Contudo, na maioria dos pacientes, podem ser necessários investigações complementares (anticorpos anti-insulina, análise de agentes hipoglicemiantes) e testes de provocação (jejum prolongado ou teste de refeição mista). A inabilidade de demonstrar uma baixa concentração plasmática de glicose quando o paciente está sintomático teoricamente descarta o diagnóstico de hipoglicemia.

Leitura complementar

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:709–28.

Trata-se da diretriz mais atualizada com base em evidências produzida pela Sociedade de Endocrinologia e copatrocinada pela Associação Americana de Diabetes, Associação Europeia para Estudo do Diabetes e pela Sociedade Europeia de Endocrinologia.

Service GJ, Thompson G, Service FJ et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric bypass surgery. N Engl J Med 2005;353:249–54.

Relato de seis pacientes com neuroglicopenia após cirurgia de derivação gástrica Y de Roux.

Tesfaye N, Seaquist E. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. Ann N Y Acad Sci 2010;1212:12–28.

Uma revisão abrangente da resposta contrarregulatória à hipoglicemia.

UK Hypoglycaemia Study Group. Examining hypoglycaemic risk in diabetes: effect of treatment and type of diabetes. Diabetologia 2007;50:1140–7.

Estudo prospectivo observacional comissionado pelo Departamento de Transportes para comparar as proporções de glicemia entre pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, com relação às modalidades de tratamento e duração.

Vezzosi D, Bennet A, Maiza JC et al. Diagnosis and treatment of insulinomas in the adults. In: Akin F, editor. Basic and clinical endocrinology up-to-date. Intech Open Access Publishing; 2011. <http://www.intechopen.com/books/basic-and-clinical-endocrinologyup-to-date/diagnosis-and-treatment-of-insulinomas-in-the-adults> [Acesso em outubro de 2013].

Excelente e detalhada revisão atualizada sobre diagnóstico, diagnóstico diferencial e conduta médica de pacientes adultos com insulinoma.

Doenças hipotalâmicas, pituitárias e adrenais*

Miles J. Levy • Trevor A. Howlett

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

ANATOMIA CLÍNICA DA PITUITÁRIA E HIPOTÁLAMO

FISIOLOGIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ÓRGÃO FINAL

ANATOMIA CLÍNICA E FISIOLOGIA DAS ADRENAIS

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO NORMAL DA PITUITÁRIA

Investigações de hormônios basais

Testes dinâmicos da função ACTH-adrenal

Intervalos normais de cortisol, respostas limítrofes, precisão do ensaio e reprodutibilidade do teste dinâmico

Avaliação da reserva de hormônio do crescimento

Testes de liberação de hormônio

Outros testes de secreção de gonadotrofina

Testes dinâmicos da função da pituitária posterior

Resumo

Uma abordagem clínica para a avaliação de todo o eixo ACTH-adrenal

Monitoramento da função pituitária em estados de doença

OUTRAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO NA DOENÇA PITUITÁRIA

Avaliação clínica

Técnicas de imagem da pituitária

ESTADOS DE HIPERSECREÇÃO PITUITÁRIA

Adenomas pituitários

Prolactinoma

Acromegalia

Diagnóstico e diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing

Exames de imagem

Descrição da conduta

Adenomas secretores de hormônio estimulador da tireoide

Adenomas secretores de gonadotrofina

ESTADOS DE DEFICIÊNCIA HIPOTALÂMICA E PITUITÁRIA

Doenças que podem levar ao hipopituitarismo generalizado

Deficiência de hormônio do crescimento

Deficiência de gonadotrofina

Outras deficiências isoladas da pituitária anterior

Diabetes insípido

DOENÇA ADRENAL

Características clínicas da doença de Addison

Hiperplasia adrenal congênita

Avaliação de incidentalomas adrenais

MONITORAMENTO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO PITUITÁRIA E ADRENAL

CONCLUSÃO

APÊNDICE

INTRODUÇÃO

A investigação das doenças da pituitária e do hipotálamo e da função adrenocortical causa grande apreensão entre os profissionais não endocrinologistas, sejam eles bioquímicos clínicos ou médicos generalistas, por causa de sua suposta complexidade e dos frequentes resultados atípicos, incertos ou artefatuais. Certamente, é verdade que o eixo hipotálamo-pituitária possui o papel central no controle de um grande número de sistemas hormonais e de vários outros aspectos importantes da homeostase. No entanto, a fisiologia clinicamente relevante de cada eixo hormonal é bem compreendida e as concentrações plasmáticas da maioria dos hormônios secretados, tanto pela pituitária como pelas glândulas endócrinas periféricas relevantes, podem ser pronta e acuradamente medidas na maior parte dos laboratórios bioquímicos clínicos. Assim, uma abordagem lógica da avaliação das concentrações plasmáticas relevantes de hormônio, aplicando princípios fisiológicos básicos, pode resultar em uma avaliação relativamente simples e eficiente da função pituitária na maioria dos casos.

Este capítulo visa esboçar uma abordagem clinicamente relevante e eficiente para a avaliação das funções da pituitária e da adrenal. Em muitos casos, a medida simples de concentrações plasmáticas basais, sem estímulo, do(s) hormônio(s) apropriado(s) fornece todas as informações necessárias para a conduta clínica. Alguns dos testes endócrinos dinâmicos tradicionais podem, hoje em dia, ser sensatamente descartados, enquanto outros permanecem essenciais, e sua escolha será discutida de forma crítica. Serão discutidas, ainda, recomendações para a conduta clínica em casos de resultados incertos ou contraditórios.

ANATOMIA CLÍNICA DA PITUITÁRIA E HIPOTÁLAMO

A glândula pituitária ([Fig. 18.1](#)) se localiza em um compartimento ósseo abaixo do hipotálamo, denominado fossa pituitária ou sela turca, ao qual está conectada pela haste hipofisária. O diafragma selar separa a fossa do espaço subaracnóideo e fluido cerebrospinal. A pituitária adulta humana consiste em dois lobos (o terceiro lobo, neurointermediário, de outras espécies não está presente, exceto na vida fetal). O lobo anterior (adeno-hipófise) é derivado, embriologicamente, das células da bolsa de Rathke. Este contém uma variedade de tipos celulares diferenciados para secretar a maioria dos hormônios peptídicos e glicopeptídeos que controlam a função dos órgãos endócrinos periféricos: corticotrofos (hormônio adrenocorticotrófico, ACTH), lactotrofos (prolactina, PRL), gonadotrofos (hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante: LH e FSH), tireotrofos (hormônio estimulante da tireoide, TSH) e somatotrofos (somatotrofina ou hormônio do crescimento, GH). O lobo anterior não possui fornecimento de sangue arterial direto, mas é irrigado pelas veias portais que se originam na eminência mediana do hipotálamo. A secreção dos hormônios da pituitária anterior é controlada por fatores de liberação e de inibição, que são peptídeos, em sua maioria, liberados na circulação porta a partir de terminais nervosos de diversos neurônios hipotalâmicos. Estes neurônios, por sua vez, estão sujeitos aos efeitos de neurotransmissores modulatórios de outros neurônios, no hipotálamo e outras áreas.

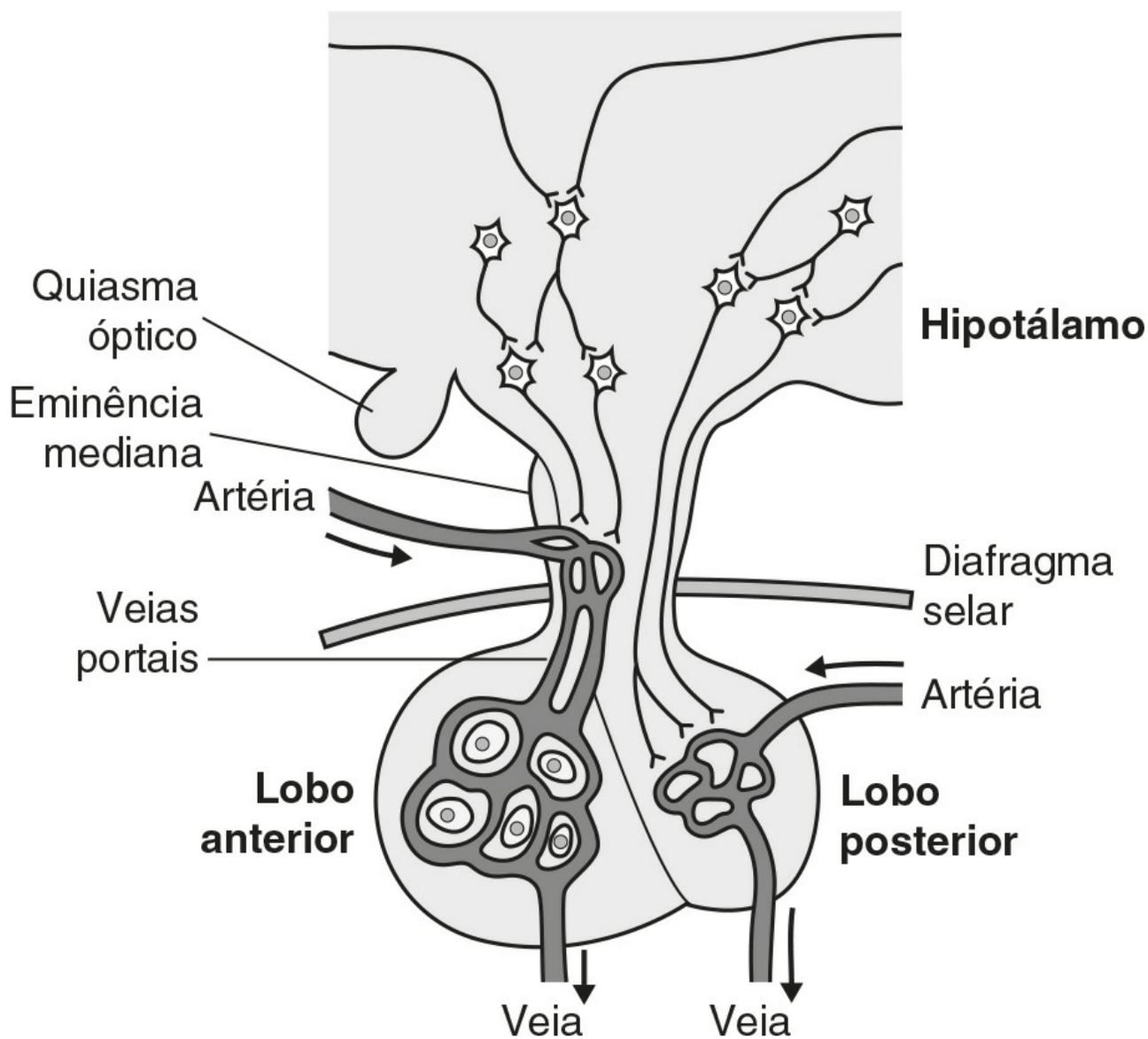


FIGURA 18.1 ■ Anatomia funcional da pituitária humana e hipotálamo.

O papel crítico da circulação porta no controle da função da pituitária anterior significa que qualquer processo patológico que interfira nesse aporte sanguíneo, por exemplo tumores não funcionais da pituitária ou hipotálamo, resultará, com frequência, em severa disfunção pituitária, mesmo que as verdadeiras células secretoras de hormônio da pituitária anterior não tenham sido destruídas.

O lobo posterior (neuro-hipófise), em contrapartida, é embriologicamente derivado do cérebro, possui aporte sanguíneo direto e não é controlado via circulação portal. A secreção hormonal ocorre diretamente dos terminais nervosos de neurônios de vasopressina (hormônio antidiurético, ADH) e ocitocina, cujos corpos celulares se localizam no hipotálamo, principalmente nos núcleos supraóptico e paraventricular.

Ambos os lobos anterior e posterior contêm uma variedade de outros tipos celulares. Estes não são diretamente responsáveis pela secreção hormonal na circulação periférica, apesar de desempenharem um importante papel modulatório ou parácrino no controle da função pituitária.

Diversas outras estruturas neurais importantes se localizam no hipotálamo ou em suas adjacências, destacando o quiasma óptico e os centros neurais de controle da sede, osmorregulação, apetite, homeostase da temperatura e ritmo circadiano. Doenças da pituitária e do hipotálamo podem resultar em disfunção de qualquer uma destas estruturas, além das síndromes hormonais aqui descritas. Em particular, a perda de campo visual devida à compressão do quiasma óptico é um resultado frequente de grandes tumores pituitários.

Essas relações anatômicas indicam que a glândula pituitária está, de fato, na interface entre mente e corpo, com um papel central na homeostase, explicando a fascinação que fisiologistas e médicos possuem pela glândula.

FISIOLOGIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ÓRGÃO FINAL

A fisiologia básica dos importantes eixos endócrinos está resumida em forma de diagrama nas Figuras 18.2 e 18.3. Muitos fatores de liberação, inibição e modulação adicionais foram identificados, principalmente em experimentos animais, mas nenhum desses mostrou, ainda, ser de relevância clínica ou para o entendimento dos princípios da avaliação da função pituitária. Os hormônios que podem ser dosados em laboratório estão indicados nas figuras. As concentrações plasmáticas periféricas de fatores de liberação hipotalâmicos também podem ser medidas (com dificuldade), mas para a maioria não refletem atividade hipotalâmica nem são de relevância clínica.

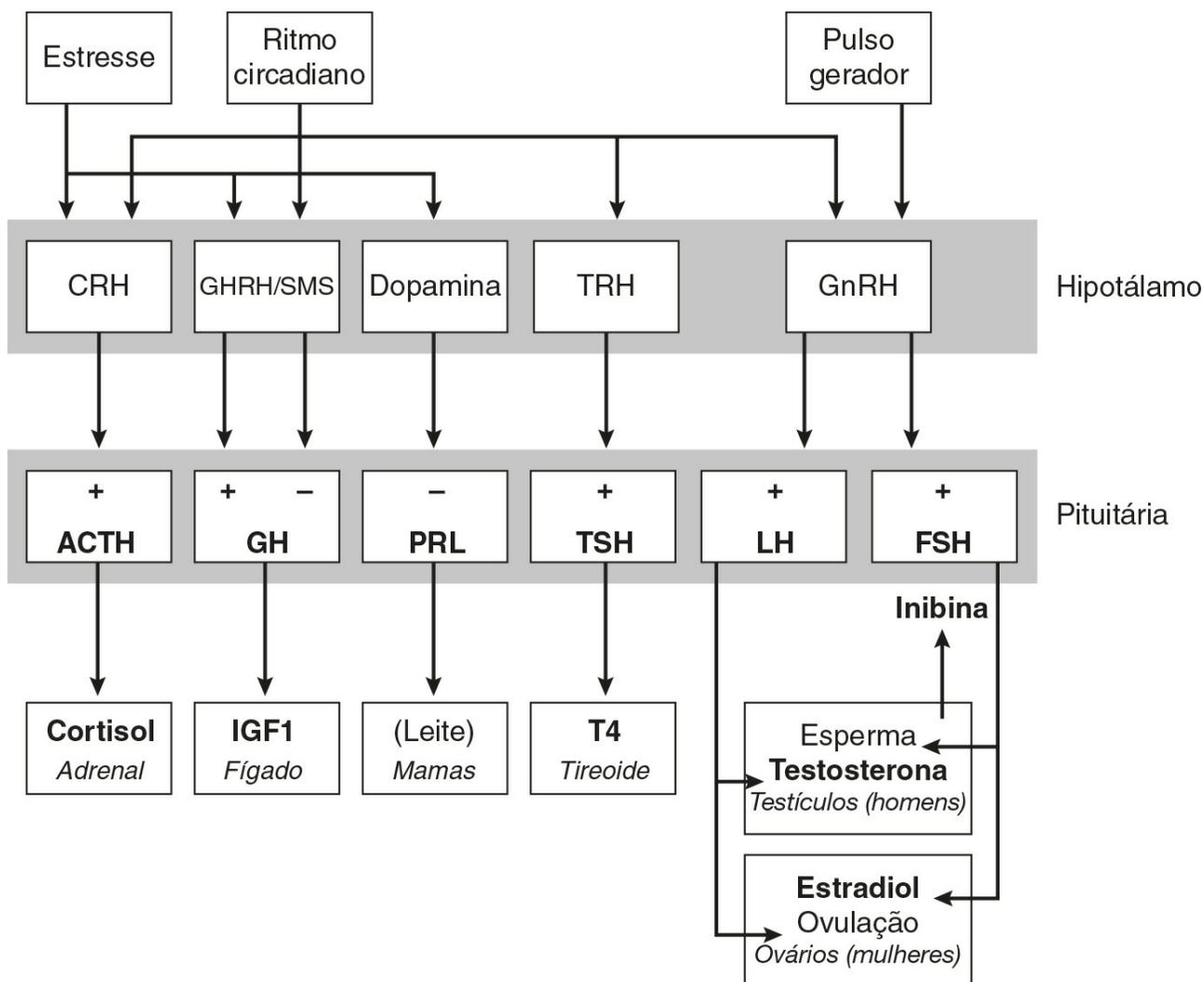


FIGURA 18.2 ■ Relações fisiológicas da pituitária anterior. Os hormônios (**negrito**) podem ser avaliados na maioria dos laboratórios bioquímicos clínicos. Veja o texto para explicação das abreviações.

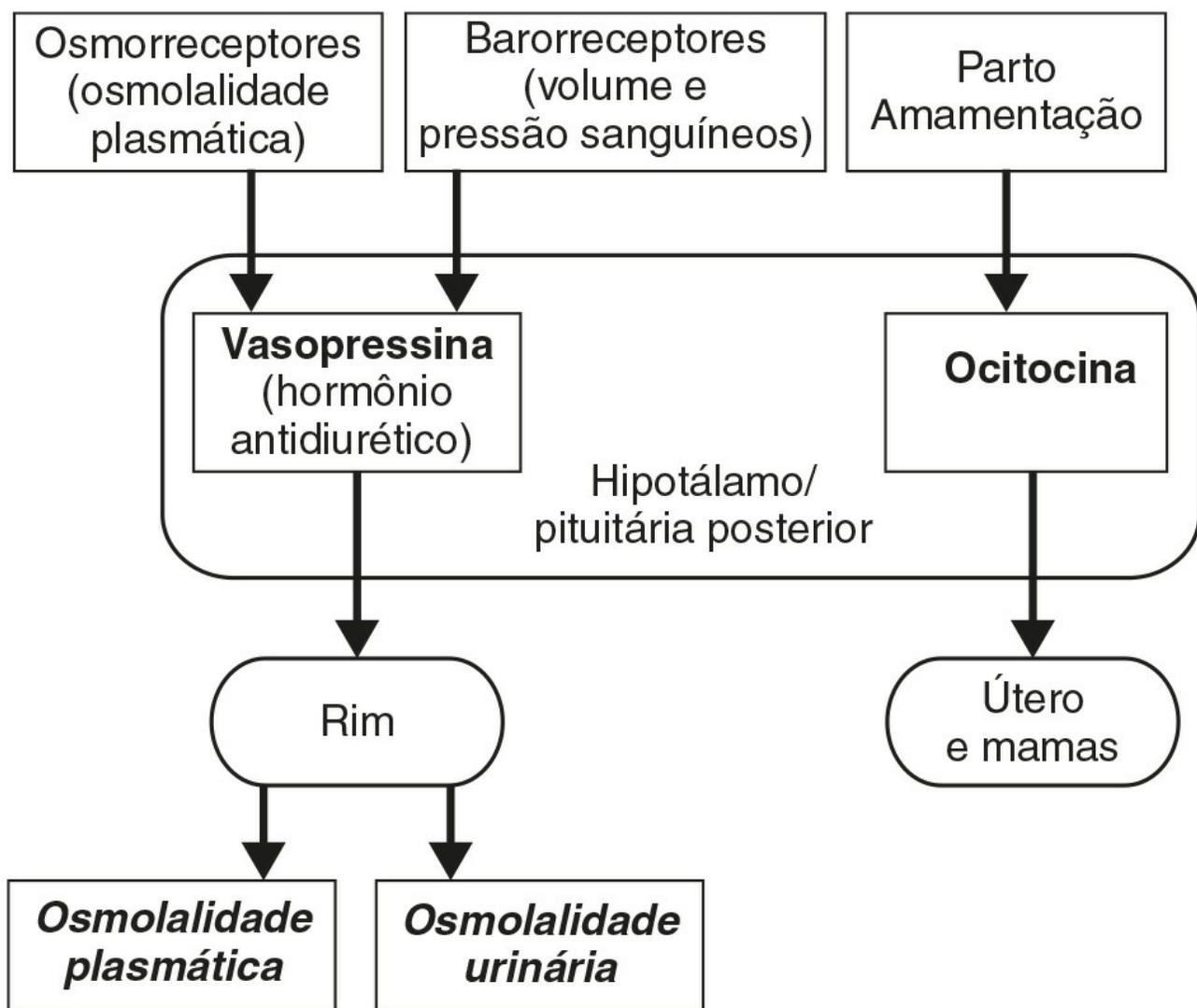


FIGURA 18.3 ■ Relações fisiológicas da pituitária posterior. As osmolalidades (*italico*) podem ser avaliadas na maioria dos laboratórios bioquímicos clínicos. Os hormônios (**negrito**) podem ser avaliados com dificuldade em alguns laboratórios.

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estimula a secreção adrenal de cortisol e é controlado pelo fator de liberação de corticotrofina (CRF) do hipotálamo. O fator de liberação da corticotrofina é hoje conhecido como um complexo de fatores incluindo um peptídeo de 41 resíduos (CRF-41 ou hormônio liberador de corticotrofina, CRH) e a vasopressina, que agem de maneira sinérgica. O hormônio adrenocorticotrófico, e, portanto, o cortisol, são secretados de acordo com um ritmo circadiano pronunciado: as concentrações são baixas, praticamente indetectáveis, à meia-noite (durante o sono), aumentam nas horas finais do sono, atingem o pico imediatamente após o despertar na manhã e declinam de forma constante ao longo do resto do dia, com picos de secreção após as refeições, exercício e eventos estressantes. O "estresse" ("luta ou fuga", doenças, hipoglicemia, cirurgia etc) é o principal determinante da secreção de ACTH e cortisol, o que significa, portanto, que as concentrações basais em um determinado indivíduo podem nem sempre refletir a habilidade de resposta à doença e, nesse sentido, altas concentrações em um indivíduo com outra doença significativa nem sempre implicam hipersecreção.

A secreção de hormônio do crescimento (GH) é controlada por fatores complementares: o hormônio de liberação de GH (GHRH, um peptídeo de 44 resíduos), estimulatório, e a somatostatina (SMS, um peptídeo cíclico de 14 resíduos), inibitória. A secreção de hormônio do crescimento ocorre em pulsos, predominantemente à noite, durante as primeiras horas de sono. Durante o dia, quando as concentrações plasmáticas são geralmente indetectáveis, só ocorrem pequenos pulsos pouco frequentes, embora a secreção de GH também ocorra em resposta ao estresse. Os efeitos do hormônio do crescimento são mediados pela síntese do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1, previamente nomeado somatomedina C), que é sintetizado em sua maior parte no fígado, mas também em tecidos periféricos.

A secreção de prolactina é única, considerando que é predominantemente controlada por um fator inibitório hipotalâmico, a dopamina. Esse fato explica por que a deficiência de PRL é rara e por que qualquer doença que interfira na anatomia da pituitária, e assim no fluxo de sangue portal, pode estar associada à hiperprolactinemia. A PRL plasmática aumenta fisiologicamente durante a gravidez e lactação e sua liberação também ocorre em resposta ao estresse. O papel fisiológico da PRL em mulheres não lactantes e em homens é desconhecido.

O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) do hipotálamo é um tripeptídeo que controla a secreção de TSH que, por sua vez, controla a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). A secreção é regulada principalmente para manter normais as concentrações circulantes dos hormônios tireoidianos, embora também haja modesto ritmo circadiano.

O hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH) são controlados por um único decapeptídeo estimulatório, o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH ou hormônio liberador do hormônio luteinizante, LHRH). O principal papel do LH, nos homens, é estimular a secreção de testosterona pelas células testiculares de Leydig e, nas mulheres, estimular a ovulação, por volta do meio do ciclo menstrual. O FSH controla a espermatogênese, nos homens, e o desenvolvimento folicular do ovário e, portanto, a secreção de estradiol, nas mulheres; em ambos os sexos, estimula a secreção gonadal de inibina, a qual é responsável por certo grau de controle do *feedback* negativo. A característica mais importante da secreção de GnRH e, assim, do LH e FSH, é sua natureza pulsátil, imposta pelo pulso gerador hipotalâmico. É provável que a secreção diferencial de LH e FSH seja atingida pela modulação da frequência e amplitude da secreção pulsátil de GnRH, e que os efeitos periféricos de LH e FSH sejam criticamente dependentes de variação pulsátil apropriada das concentrações do estimulador. Os pulsos de hormônio liberador de gonadotrofina ocorrem, em média, a cada 90 minutos, mas, nas mulheres, é mais rápido durante a fase folicular e mais lento na fase lútea do ciclo menstrual. Na fase inicial da puberdade, a maioria dos pulsos ocorre à noite, durante o sono.

A secreção de vasopressina (hormônio antidiurético, ADH) é controlada, principalmente, por mecanismos de detecção osmóticos e volume sanguíneo (osmorreceptores e barorreceptores, respectivamente). Os principais fatores estimulatórios são a alta osmolalidade plasmática e a hipovolemia ou hipotensão. A vasopressina age diretamente no rim, a fim de aumentar a reabsorção de água nos ductos coletores renais e, assim, reduzir o volume de urina. Os corticosteroides são necessários para a excreção de água livre, portanto, sua deficiência pode mascarar os sintomas da deficiência de ADH.

A ocitocina é liberada durante o parto e amamentação, mas os mecanismos que controlam sua secreção não são extensivamente estudados. Parece não haver síndrome clínica relacionada à deficiência de ocitocina.

A secreção de todos os hormônios da pituitária é controlada, em maior ou menor grau, por *feedback* negativo. Isto ocorre em todos os níveis, incluindo a inibição direta de um hormônio por sua própria secreção (“alça ultracurta”), mas os efeitos negativos mais importantes são, geralmente, aqueles do “hormônio final” periférico sobre a secreção hipotalâmica e/ou pituitária. A existência de tal *feedback* negativo é de importância crucial para a interpretação das concentrações basais de hormônio na doença pituitária e é a base de diversos testes dinâmicos de função pituitária.

ANATOMIA CLÍNICA E FISILOGIA DAS ADRENAIS

As duas glândulas adrenais se localizam sobre os rins e são compostas pela medula, a parte interior, secretora de catecolaminas e controlada centralmente por inervação direta, e pelo córtex, parte exterior, controlada pelas vias endócrinas clássicas. A secreção de glicocorticoides e andrógenos é realizada predominantemente pela zona fasciculada e zona reticular, sob controle da secreção de ACTH pela pituitária. A secreção de mineralocorticoides, por sua vez, é realizada pela zona glomerular e controlada pelo sistema renina-angiotensina (Cap. 4). Assim, os padrões da deficiência das adrenais variam com a etiologia: uma doença que destrói a adrenal em si (p. ex., a doença autoimune de Addison, tuberculose da adrenal ou adrenalectomia bilateral) resulta em deficiência da secreção de glicocorticoides e mineralocorticoides, ao passo que a deficiência de ACTH por doença pituitária resulta somente em deficiência de glicocorticoides e, portanto, alterações menos evidentes no equilíbrio de sais e água. Mesmo a adrenalectomia completa não parece causar deficiência clínica de catecolaminas, uma vez que sua secreção pelo resto do sistema nervoso simpático compensa a perda da secreção pela adrenal.

A síntese de esteroides pela adrenal envolve uma complexa sequência de passos enzimáticos, que convergem em dado momento, no citoplasma e mitocôndrias das células da adrenal. As vias estão ilustradas na Figura 18.4. O passo inicial e limitante da esteroidogênese, em indivíduos normais, é a conversão do colesterol em pregnenolona. O hormônio adrenocorticotrófico tem efeitos rápidos no transporte de colesterol para a mitocôndria e efeitos de longo prazo na transcrição de genes que codificam diversas enzimas da via sintética. Estas vias têm relevância clínica em casos de hiperplasia adrenal congênita, quando efeitos herdados em diversas destas enzimas dão origem aos vários subtipos e síndromes clínicas (Tabela 18.1), e na farmacologia clínica, uma vez que a metirapona, uma droga que inibe a 11β -hidroxilase, pode ser usada para diminuir a síntese de cortisol na síndrome de Cushing.

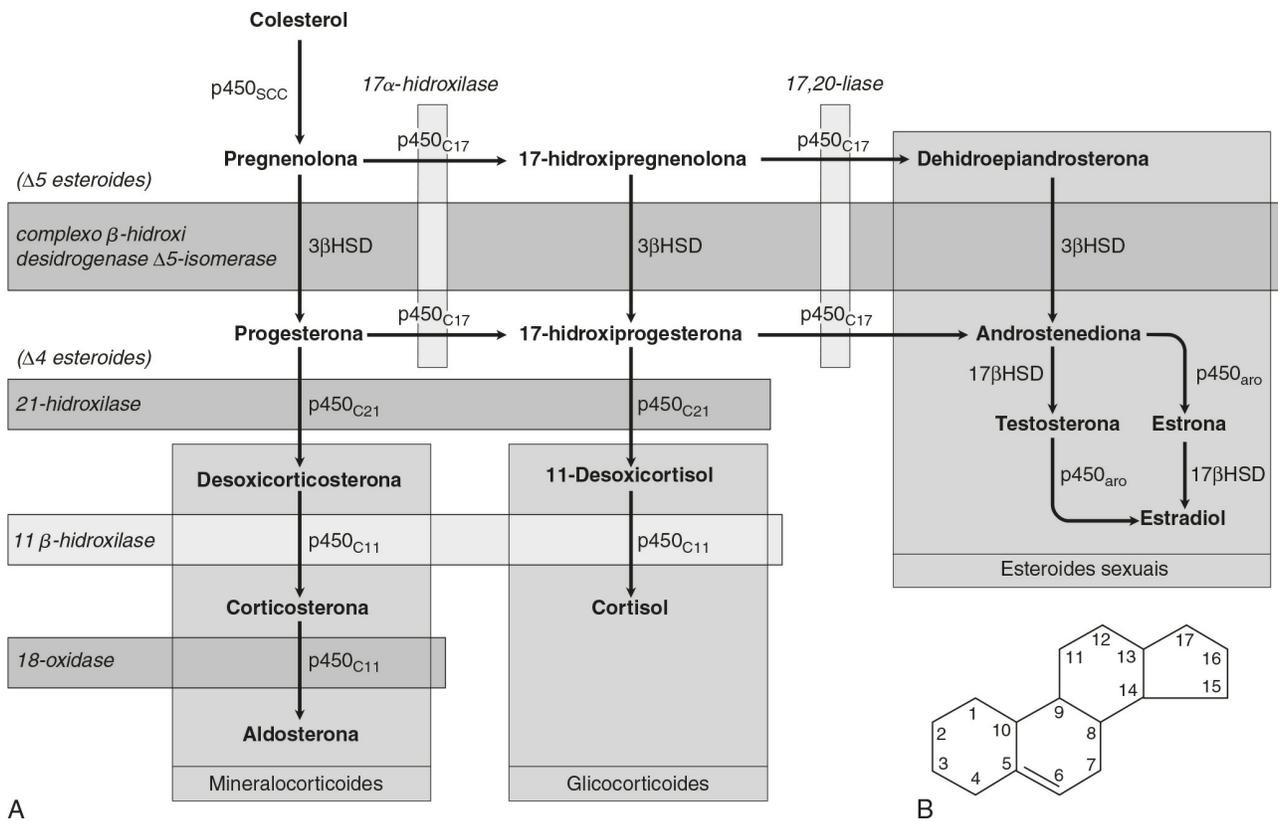


FIGURA 18.4 ■ (A) Vias de síntese de hormônios esteroides nas adrenais (e gônadas). As enzimas são nomeadas de acordo com a reação que catalisam (por exemplo, 21-hidroxilase) ou pelo nome da enzima (por exemplo, p450_{C11}). As enzimas p450 estão na mitocôndria e as outras, no citoplasma; a síntese de esteroides envolve a passagem repetida de precursores entre estes compartimentos celulares. **(B)** Estrutura básica da molécula esteroide (de Kumar e Clark 2012 Clinical medicine. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, com permissão).

TABELA 18.1 Subtipos de hiperplasia adrenal congênita

Defeito enzimático	Frequência	Características clínicas
21-hidroxilase p450 _{C21} /CYP21	95% dos casos 1 em 15.000 nascidos vivos	Genitália ambígua nas mulheres Virilização, alguma perda de sal
11-β-hidroxilase p450 _{C11} /CYP11B	Menos que 5% dos casos	Genitália ambígua nas mulheres Virilização, hipertensão
17-α-hidroxilase p450 _{C17}	Rara	Genitália ambígua e perda de virilização nos homens Hipertensão
3β-hidroxiesteroide desidrogenase 3βHSD/HSD3B2	Rara	Genitália ambígua nos homens Virilização moderada nas mulheres Crises Addisonianas ocasionais

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO NORMAL DA PITUITÁRIA

Investigações de hormônios basais

Amostras únicas de sangue basal, especialmente se coletadas às 9h da manhã, podem fornecer informações vastas e completas para alguns propósitos, no que tange à função pituitária. O sangue deve ser coletado, idealmente, em repouso e em condições não estressantes. No entanto, mesmo que o estresse de uma doença maior ou cirurgia possa alterar substancialmente o resultado e, assim, causar erros de diagnóstico durante a investigação da hiperfunção pituitária, um menor grau de ansiedade em relação ao atendimento hospitalar ou à punção venosa provavelmente tem pouco efeito.

O eixo pituitária-tireoide é completamente avaliado pela medida simultânea das concentrações de hormônio tireoideano livre e TSH. A deficiência do hormônio estimulante da tireoide se caracteriza por baixas concentrações plasmáticas de T4 livre e ausência da elevação plasmática de TSH esperada. No hipopituitarismo, o TSH pode estar baixo (embora raramente indetectável) ou dentro da faixa normal (de forma inapropriada para o T4 baixo), o que representa o argumento mais potente contra o uso de TSH como único teste laboratorial de rastreamento para função tireoideana.

A concentração plasmática basal de PRL fornece todas as informações sobre a função de seu eixo. As concentrações variam frequentemente dia a dia (em particular pequenas elevações), motivo pelo qual são necessárias duas a três amostras antes de se iniciar qualquer tratamento.

Nos homens, a testosterona plasmática basal normal (coletada de preferência às 9h, em vista da relevância do ritmo circadiano) demonstra de forma efetiva a secreção normal de LH, e a contagem normal de espermatozoides confirma a secreção normal de FSH (embora isso seja raramente realizado, a não ser que a infertilidade seja uma possibilidade). A deficiência de gonadotrofina é diagnosticada pela combinação de baixa testosterona plasmática e concentrações de LH e FSH baixas ou inesperadamente “normais” (em vez de elevadas). A relevância das concentrações limite de testosterona – próximas ou logo abaixo do valor inferior da faixa de referência – com LH e FSH normais, particularmente no envelhecimento de homens, é uma área em que o interesse clínico está em crescimento, mas ainda com considerável controvérsia, e será discutida de forma mais abrangente neste capítulo.

A avaliação do eixo pituitária-adrenal, nas mulheres, é complicada devido às mudanças fisiológicas durante o ciclo menstrual. A progesterona plasmática normal na fase lútea é o teste bioquímico final da adequação de todo o eixo. A menstruação normal, espontânea e regular, também exclui a deficiência de gonadotrofina sem a necessidade de testes bioquímicos adicionais. Sugere-se a deficiência de gonadotrofina no contexto de amenorreia pela presença de estradiol plasmático constantemente baixo, na ausência de elevação de LH e FSH plasmáticos, embora uma variedade de causas “hipotalâmicas” para a amenorreia também apresentem essa combinação (a seguir). Em mulheres na pós-menopausa (ou, arbitrariamente, mulheres com 50 anos e mais, no contexto de amenorreia prolongada), que não fazem reposição de estradiol, a simples ausência da elevação de LH e FSH, habitual na menopausa, é suficiente para diagnosticar a deficiência de gonadotrofina.

O cortisol plasmático basal nem sempre é suficiente para diagnosticar a deficiência ou normalidade de ACTH, por causa do ritmo circadiano e porque as concentrações necessárias durante o estresse fisiológico são mais altas que as encontradas em circunstâncias basais normais. Não obstante, os níveis de cortisol basal maiores que 19,9 µg/dL em indivíduos não estressados certamente excluem a deficiência de ACTH. De acordo com a experiência dos autores, níveis de cortisol menores que 3,6 µg/dL, coletados às 9h, nunca estão associados a uma reserva normal de ACTH e, por sua vez, concentrações maiores que 14,5 µg/dL sempre estão (a seguir).

As concentrações basais de GH não são muito úteis para o diagnóstico da deficiência, uma vez que são geralmente indetectáveis em indivíduos saudáveis. Baixos níveis de IGF-1 sérico (usando faixas normais de acordo com a idade) são bons preditores de deficiência severa de GH, mas, em sua faixa normal, não excluem uma deficiência severa que poderia responder à terapia de reposição.

A vasopressina plasmática e as concentrações de ocitocina são medidas em poucos laboratórios e não são usadas na rotina de avaliação da função pituitária basal. Em contrapartida, a avaliação da osmolalidade na urina e no plasma, de forma pareada, em amostras basais da manhã, fornece informações valiosas. A osmolalidade na urina maior que 600 mmol/kg exclui o diabetes insípido (DI), desde que a osmolalidade plasmática esteja normal (entre 280 e 295 mmol/kg). No mesmo sentido, sugere-se DI quando há osmolalidade plasmática elevada (maior que 300 mmol/kg) com osmolalidade da urina menor que 600 mmol/kg. Outras combinações não fornecem diagnóstico e requerem um teste de privação de água, se houver a suspeita clínica de DI. A secreção de ocitocina nunca é investigada clinicamente.

A ordem de progressão do hipopituitarismo, com a doença pituitária progressivamente severa, é previsível. A secreção de hormônio do crescimento e gonadotrofina é, geralmente, mais suscetível a dano, seguida do ACTH e TSH, sendo que a deficiência de PRL é rara e geralmente ocorre após dano pituitário extensivo por doença ou cirurgia. É, portanto, incomum, mas não impossível, que pacientes com menstruação regular ou função gonadal masculina normal desenvolvam primeiro a deficiência de ACTH, no curso de sua doença. O diabetes insípido ocorre somente com a doença pituitária inflamatória ou invasiva, após cirurgia ou com doenças envolvendo, principalmente, o hipotálamo. Assim, a experiência clínica pode influenciar o grau de investigação considerado apropriado para um paciente com resultados limítrofes ou equivocados em um único eixo.

Testes dinâmicos da função ACTH-adrenal

Teste de estresse insulínico

O teste de estresse insulínico (IST) (ou teste de tolerância à insulina, TTI) é, tradicionalmente, o padrão-ouro para avaliar a funcionalidade do eixo ACTH-adrenal. Após uma hipoglicemia adequada (glicemia menor que 39,6 mg/dL), uma elevação normal do cortisol plasmático (maior que 19,9 µg/dL) exclui a deficiência de ACTH e cortisol. Pacientes com tal resposta são capazes de produzir uma resposta adrenocortical normal a uma doença estressante, sem a necessidade de terapia de reposição. A elevação do cortisol plasmático não fornece informação adicional. Pacientes com respostas de picos limítrofes (entre 14,5 e 19,9 µg/dL) podem requerer reposição de esteroides apenas durante doenças estressantes, mas pacientes com respostas baixas são sintomáticos e quase sempre necessitam de terapia padrão de reposição.

O TTI é contraindicado em casos de doença cardíaca (o ECG deve estar normal) e epilepsia (ou outros episódios de ausência inexplicados) e requer, sempre, supervisão médica e de enfermagem a fim de manter a segurança. Por esta razão, tem-se buscado testes alternativos e mais simples, mas nenhum alcançou, ainda, aceitação universal. Um balanço retrospectivo de 230 TTIs, no laboratório dos autores, indicou que pacientes com cortisol basal nunca menor que 3,6 µg/dL, e sempre maior que 14,5 µg/dL, demonstraram uma resposta de cortisol normal, assim, se o objetivo for apenas avaliar a reserva pituitária-adrenal, o TTI é, provavelmente, desnecessário nestes pacientes (que representam 50% dos TTIs realizados em nosso estudo). Em nossa experiência, pacientes que tenham descontinuado recentemente a reposição de esteroides, com cortisol basal menor que 7,2 µg/dL, nunca apresentam uma resposta normal.

Teste de estimulação com ACTH (tetracosactida)

Este teste, que envolve a administração de tetracosactida (ACTH₁₋₂₄ sintético), é o pilar para o diagnóstico da insuficiência adrenal primária. Aceita-se que uma resposta normal de cortisol à tetracosactida exclui a doença de Addison, entretanto, avaliar a deficiência de ACTH pela administração de ACTH é ilógico em campos puramente fisiológicos, uma vez que este teste avalia somente a resposta adrenal e não a da pituitária e de núcleos superiores. Porém, como a deficiência de ACTH leva à atrofia da adrenal, diversos pesquisadores mostraram estreitas correlações entre as respostas de cortisol a um teste simples de tetracosactida intravenosa e ao TTI e sugerem, assim, que o primeiro é uma avaliação satisfatória do eixo ACTH-adrenal, desde que o teste não seja realizado em quatro semanas a partir da injúria à pituitária.

A maioria do endocrinologistas do Reino Unido aceita que uma resposta de cortisol plasmático normal, 30 minutos após a injeção de tetracosactida (250µg), exclui de maneira adequada a deficiência de ACTH e diversas observações clínicas de longo prazo confirmaram a segurança desta abordagem. Este teste foi validado, originalmente, com tetracosactida intravenosa, mas as respostas observadas com a injeção intramuscular são equivalentes. No entanto, em 60 minutos, as respostas normais são diferentes (tipicamente 5,4 µg/dL ou maiores), de maneira que se faz necessária uma faixa normal apropriada para cada ponto no tempo e, na prática, recomendamos que seja utilizada apenas a medida de 30 min, a fim de evitar confusão.

Como a dose padrão de 250µg de tetracosactida é substancialmente suprafisiológica, muitos defendem que se utilize uma dose menor no teste de estimulação (1µg). Todavia, esta abordagem é mais complicada, uma vez que não existe uma preparação adequada da dose e não se demonstrou ser significativamente superior ao teste tradicional na prática clínica.

Outros testes

Quando o TTI é contraindicado (geralmente com os mesmos critérios para a resposta normal), tem-se defendido o teste do glucagon (1 mg i.m.) para a avaliação da reserva de ACTH e GH. O glucagon causa, com frequência, náuseas e vômitos, indivíduos normais às vezes falham em mostrar uma resposta “normal” e a coleta de amostras deve continuar durante um período de 4 horas, tornando este teste relativamente não atrativo como uma alternativa à rotina.

O teste da metirapona (750 mg por via oral, a cada 4 horas por 24 horas) tem sido utilizado extensivamente para avaliação da reserva de ACTH, em particular na América do Norte; este avalia a resposta dos precursores de cortisol na urina ou, mais recentemente, o 11-desoxicortisol plasmático, ao bloqueio da síntese de cortisol na adrenal por essa droga.

A maioria dos endocrinologistas reconhece, atualmente, o teste da tetracosactida intravenoso como mais apropriado e uma alternativa mais simples a qualquer destes testes, a menos que seja necessária informação sobre a reserva de GH.

Intervalos normais de cortisol, respostas limítrofes, precisão do ensaio e reprodutibilidade do teste dinâmico

Os intervalos normais para o cortisol, em particular para os testes dinâmicos, foram desenvolvidos e validados utilizando, predominantemente, antigas tecnologias de ensaio (p. ex., fluorimetria), as quais não estão mais em uso e, embora tenham sido sugeridos diversos ajustes (geralmente baixando as concentrações de corte para uma resposta normal de cortisol), estas não foram completamente validadas.

Estudos detalhados das respostas normais à tetracosactida apresentaram diferenças substanciais de acordo com o sexo e entre ensaios de cortisol comumente utilizados (Clark et al., nas sugestões de leitura ao final do capítulo). A maioria dos pesquisadores e ensaios relata o limite inferior da resposta normal entre 18,1 e 21,7 µg/dL, porém, outros estudos publicados citam picos de resposta mais baixos do que os observados em alguns indivíduos saudáveis (valores mais baixos de aproximadamente 14,5 µg/dL). Da mesma maneira, alguns estudos recentes sobre respostas de cortisol ao ITT em voluntários sadios reportaram picos de resposta entre 14,5 e 18,1 µg/dL, em alguns indivíduos, em determinadas ocasiões.

Estudos da variabilidade entre teste-reteste para tetracosactida e TTI reportaram, em sua maioria, um coeficiente de variação (CV) de 10%, em média. Esquemas de controle externo de qualidade também relatam um CV interensaio/intermétodo

para o cortisol de 10% ou maior. Portanto, se assumirmos, de forma conservativa, que a variabilidade combinada dessas duas fontes é representada por um CV geral de 10%, uma estatística simples mostra que os limites de confiança de 95% para a resposta de um teste com valor “verdadeiro” de 18,1 µg/dL, na verdade se estendem de 14,5 a 21,7 µg/dL. Estas considerações se aplicam tanto ao teste da tetracosactida quanto ao TTI.

Todos estes fatores levam os autores a definir o cortisol basal e respostas de cortisol à tetracosactida e outros testes dinâmicos de forma ampla em vez de usar um ponto de corte único e preciso e, para reconhecer um grupo com respostas limítrofes ou equivocadas que não podem ser claramente classificados como “normal” ou “anormal”:

- 3,6 µg/dL: cortisol basal abaixo deste valor quase sempre representa hipoadrenalismo severo (ou tratamento com esteroides)
- 14,5 µg/dL: cortisol basal acima desse valor indica normalidade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) – a menos que o paciente não esteja bem ou apresente sintomas inexplicados consistentes com o hipoadrenalismo. Respostas de cortisol a tetracosactida ou TTI abaixo dessa concentração significam, geralmente, que é necessária a reposição de esteroides de rotina
- 21,7 µg/dL: respostas de cortisol à tetracosactida acima dessa concentração em 30 min quase sempre indicam a exclusão da deficiência de ACTH ou insuficiência adrenal primária. Respostas de cortisol acima dessa concentração no TTI certamente excluem a necessidade de reposição de esteroides, mesmo durante doença intercorrente severa
- entre 3,6 e 14,5 µg/dL: concentrações basais de cortisol nesse intervalo indicam a necessidade de um teste dinâmico para confirmar a alteração do eixo; o pico de resposta no teste de tetracosactida ou TTI nesse intervalo indica a necessidade de reposição de esteroide de rotina
- entre 14,5 e 21,7 µg/dL: picos de resposta a tetracosactida ou TTI neste intervalo, em pacientes com doença pituitária conhecida, podem não implicar em necessidade de reposição regular, mas requerem que o paciente seja instruído sobre a possível necessidade de reposição e sintomas de hipoadrenalismo durante doença intercorrente (e, com frequência, a provisão de fornecimento de emergência de hidrocortisona). Respostas à tetracosactida nesse intervalo podem, às vezes, ser vistas em indivíduos normais, assim, se não houver outras evidências de doença adrenal ou pituitária, podem ser necessárias investigações complementares (p. ex. concentrações de renina e ACTH, possivelmente seguidas de TTI para excluir a deficiência de ACTH isolada, se as primeiras estiverem normais). A interpretação de respostas isoladas, nesse intervalo, é complicada pelo fato de que pacientes com síndrome de fadiga crônica podem apresentar diminuição nas respostas dinâmicas limítrofes de cortisol, embora eles não respondam sintomaticamente à reposição de esteroides, na maioria dos casos.

Avaliação da reserva de hormônio do crescimento

Existem diversos testes bioquímicos usados na prática clínica para confirmar a deficiência de hormônio do crescimento (DGH). As características clínicas da DGH não são específicas, e os diferentes testes de estimulação de GH possuem diferentes graus de capacidade de estimulação da liberação de GH. Por esta razão, continua-se o debate sobre o teste mais apropriado e qual a extensão da resposta de GH que constitui a real deficiência.

Teste de tolerância à insulina

O teste de tolerância à insulina (TTI) permanece como o padrão-ouro de avaliação da deficiência de GH. Em adultos, um pico adequado de resposta de GH à hipoglicemia (glicose sérica menor que 39,6 mg/dL), maior que 7µg/L, indica uma reserva normal de GH, ao passo que um pico de GH menor que 3µg/L, como definido pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido, indica severa deficiência. Em crianças, um pico de GH menor que 6,7µg/L após dois testes estimulantes dá suporte ao diagnóstico de deficiência de hormônio do crescimento, embora apenas um teste dinâmico seja necessário em crianças com doença hipotálamo-pituitária conhecida. O TTI é desconfortável para os pacientes e requer supervisão médica, uma vez que é potencialmente danoso e é contraindicado em doença cardíaca isquêmica e epilepsia. O TTI é uma boa maneira de se avaliar a reserva de ACTH, bem como é um estímulo confiável para GH, portanto, é uma maneira útil de avaliação simultânea de GH e ACTH.

Crianças de ambos os sexos podem apresentar respostas subnormais de GH à hipoglicemia (e outros testes dinâmicos) nos anos que precedem a puberdade (objetivamente quando a idade óssea é maior que 10 anos). Atualmente, não há consenso com relação à prática de preparo com esteroides gonadais anteriormente aos testes.

Outros testes farmacológicos

O teste de glucagon pode ser útil na avaliação da DGH quando o TTI é contraindicado, mas é um estímulo menos confiável para GH e um teste inferior da reserva de ACTH em comparação ao ITT, além de seu mecanismo de ação não ser bem

compreendido. Os critérios de diagnóstico para DGH de acordo com o teste do glucagon são os mesmos que os de ITT descritos anteriormente.

Outros testes estimulantes de reserva de GH incluem o hormônio liberador de GH (GHRH) + arginina e o teste do GHRH + hexapeptídeo liberador de GH (GHRP-6), ambos os quais já foram avaliados em um grande número de pacientes. O teste de GHRH + arginina pode ser particularmente útil para pacientes jovens com DGH induzida por radiação, uma vez que o TTI pode fornecer, ocasionalmente, resultados falso-negativos. O ponto de corte para diagnóstico de DGH é menor que $9\mu\text{g/L}$, pois o GHRH + arginina é um estímulo mais potente de GH.

Diversos outros testes farmacológicos da reserva de GH têm sido utilizados como uma tentativa de evitar o TTI, em particular para crianças, incluindo a clonidina ($0,15\text{ mg/m}^2$) e infusão de arginina ($0,5\text{ g/kg}$). O uso destes testes é uma questão de preferência local; todos estão associados a respostas menos variáveis e os valores de pico de GH utilizados para diagnosticar a deficiência variam de laboratório para laboratório.

Teste do exercício

O hormônio do crescimento é liberado durante o exercício e alguns laboratórios usam o teste do exercício para avaliar a reserva de GH. O exercício intensivo, bem controlado (bicicleta ergométrica ou esteira), pode excluir a deficiência de GH (por um pico de resposta de GH maior que $6,7\mu\text{g/L}$), mas o exercício sem controle adequado (“suba e desça as escadas”) não é confiável.

Avaliação da secreção fisiológica de hormônio do crescimento

O GH é secretado de maneira pulsátil, com aumento de pulsos à noite. Por este motivo, exames de sangue seriados, que podem ser realizados a cada 12 ou 24 horas, podem ser utilizados para monitorar a frequência e amplitude dos pulsos de GH. Como essa abordagem exige trabalho intensivo e é necessária internação hospitalar com múltiplas amostras de sangue, esta é principalmente uma ferramenta de pesquisa.

A avaliação de GH urinário não faz parte da rotina de prática clínica devido a sua baixa concentração na urina, porém, ensaios sensíveis podem tornar isso possível no futuro, em particular para o acompanhamento da terapia de reposição de GH.

O IGF-1 é produzido pelo fígado em resposta ao GH e, embora a avaliação de sua concentração seja um útil adjuvante no diagnóstico com testes de estimulação de GH, esta não deve ser utilizada sozinha para diagnosticar DGH. No entanto, baixos níveis de IGF-1 em pacientes com outras três ou quatro deficiências pituitárias torna a possibilidade de DGH suficientemente alta para descartar a necessidade de um teste estimulante.

Reavaliação do status de GH em adultos jovens

Em pacientes com DGH isolada, desenvolvida na infância, pode ser difícil saber se a reposição de GH deve ser continuada na vida adulta. Pacientes com hipopituitarismo genético ou múltiplas deficiências hormonais apresentam alta possibilidade de continuar a reposição de GH. No entanto, pacientes com DGH isolada ou menos severa podem ser passíveis de descontinuação. Nesta situação, os pacientes são reavaliados durante o período de transição da infância para a vida adulta e o guia atual sugere menos que $6\mu\text{g/L}$ como ponto de corte no TTI para indicação de continuidade ou não da reposição de GH. Ainda, a presença de sintomas clínicos também pode ajudar na decisão de continuar com o GH, o que é mais bem feito pela avaliação com o escore Adult Growth Hormone Deficiency Assessment (QOL-AGHDA). O guia sugere que jovens adultos com DGH devem continuar com o GH até completarem 25 anos, quando o pico de massa óssea provavelmente tenha sido atingido.

Testes de liberação de hormônio

Os testes de hormônio liberador de tireotrofina ($200\mu\text{g i.v.}$) e LHRH ($100\mu\text{g i.v.}$) são usados, tradicionalmente, combinados com o ITT para avaliar a reserva pituitária, no teste combinado de função pituitária. Recentemente, têm-se defendido os testes do hormônio liberador de hormônio do crescimento ($100\mu\text{g i.v.}$) e de CRH ($100\mu\text{g i.v.}$) como testes adicionais.

Todos estes testes de liberação de hormônio avaliam apenas a quantidade dos principais hormônios da pituitária que estão prestes a ser liberados e não avaliam a capacidade do eixo de responder a um estímulo fisiológico adequado. Quando a causa do hipopituitarismo é de nível hipotalâmico (o que é frequente), as respostas “normais” de TRH, LHRH, GHRH ou CRH podem ser vistas na presença de deficiência diagnosticada por outros meios. No mesmo sentido, respostas “subnormais” são frequentemente observadas quando se acredita que o eixo esteja normal. Além disso, uma resposta “atrasada” durante o teste de TRH (pico de TSH aos 60 min., em vez de 20 min.), considerada, no início, uma característica da doença hipotalâmica, é frequentemente observada na doença pituitária primária.

Por estas razões, os autores acreditam que estes testes de liberação de hormônio não deveriam estar nas avaliações da função pituitária de rotina, mas serem reservados (se usados, de fato) para os raros casos que demandam diferenciação entre as deficiências pituitária e hipotalâmica.

Outros testes de secreção de gonadotrofina

Teste do clomifeno

Quando há dúvida com relação à diferenciação da deficiência de gonadotrofina de outras causas de “amenorreia hipotalâmica”, o teste do clomifeno (3mg/kg, máximo de 200 mg, diariamente por sete dias) pode fornecer informações adicionais. Pacientes com deficiência de gonadotrofina orgânica não apresentam aumento de LH e FSH (avaliados nos dias 0,4,7 e 10), ao passo que alguns pacientes com amenorreia hipotalâmica, amenorreia relacionada ao peso ou puberdade tardia apresentam aumento de gonadotrofina, geralmente seguida da menstruação (em torno de 28 dias depois). Na puberdade precoce, as medidas de LH e FSH podem apresentar queda, em vez de aumento.

Avaliação da pulsatilidade do hormônio luteinizante

A avaliação do LH plasmático, a cada 10-15 min. por 6-8 horas ou mais, quando analisada por um algoritmo digital apropriado, permite a avaliação detalhada da frequência e amplitude dos pulsos de LH. Isto pode fornecer uma considerável compreensão da fisiologia pituitária, mas, em vista do tempo e número de ensaios envolvidos, é basicamente uma ferramenta de pesquisa.

Testes dinâmicos da função da pituitária posterior

Teste de privação de água

A privação de água é o teste fisiológico padrão da secreção de vasopressina. O paciente é observado, sem acesso à água, com avaliações seriadas das osmolalidade plasmática e da urina, volume urinário e peso corporal durante um período de até 8h. Se houver a suspeita de deficiência limitrofe, é sensato pedir ao paciente para que não ingira líquidos a partir da meia-noite do dia anterior ao teste, a fim de reduzir o procedimento; caso contrário, deve-se permitir ao paciente o consumo livre de líquidos, anteriormente ao teste, a fim de evitar desidratação severa. A medida simples do volume urinário de 24h previamente ao teste pode conduzir de forma adequada à abordagem mais apropriada; se for menor que 2L/24h, o DI é improvável. Se o peso corporal diminuir mais que 3% durante o teste, sugere-se severa desidratação. O teste deve ser interrompido e a osmolalidade plasmática, avaliada, para confirmação antes que o paciente tenha acesso a líquidos.

A secreção normal de vasopressina se demonstra pela razão de osmolalidade urina: plasma maior que 2:1 (ou, simplesmente, uma osmolalidade urinária maior que 600 mmol/kg), na presença de osmolalidade plasmática normal (entre 280 e 295 mmol/kg). Uma alta osmolalidade plasmática (maior que 300 mmol/kg) com osmolalidade urinária menor que 600 mmol/kg leva ao diagnóstico de DI. Respostas intermediárias não fornecem diagnóstico e a privação de água deve ser mantida ou repetida, até que os valores diagnósticos sejam obtidos. Quando a resposta diagnóstica é atingida, administra-se desmopressina (2µg i.m.), permite-se o consumo de líquidos e a osmolalidade da urina é medida duas vezes em 2h. Em casos de DI, a concentração completa da urina após a desmopressina indica deficiência de vasopressina, não DI nefrogênico.

Pacientes com polidipsia primária começam o teste, frequentemente, com baixa osmolalidade plasmática e urinária devido à sobrecarga de água, e podem não conseguir concentrar a urina adequadamente após o período padrão de privação de água, uma vez que a osmolalidade plasmática é aumentada ao intervalo baixo-normal apenas durante esse tempo. A resposta renal à desmopressina também pode ser prejudicada nessas circunstâncias devido à “lavagem” dos gradientes renais concentradores.

Infusão salina hipertônica

O DI severo pode ser diagnosticado facilmente por um teste de privação de água, porém, o DI leve ou limitrofe e outros defeitos súbitos de osmorregulação e sede podem levar a resultados equivocados, apesar da prolongada privação de água. Nessas circunstâncias, a infusão salina hipertônica (NaCl 5% infundido a 0,06 mL/kg por min por 120 min) pode ser usada para delinear a doença de forma acurada. A osmolalidade plasmática e a vasopressina devem ser medidas a cada 30 min., mas, como a avaliação de vasopressina não é realizada por muitos laboratórios, este teste é realizado, geralmente, em centros especializados. A discussão sobre a interpretação deste teste está além do escopo deste capítulo (Cap. 4 e Baylis, em Leitura complementar).

Resumo

Esboço de protocolo para a investigação de um paciente com doença pituitária

Os diversos testes disponíveis e as controvérsias com relação ao seu uso e interpretação significam que o nível de detalhe em que a função pituitária deve ser avaliada permanece uma questão para a decisão clínica. Os autores propõem o seguinte protocolo para a avaliação inicial de um paciente com suspeita de doença pituitária.

1. Avalie a função pituitária basal com uma única amostra, coletada às 9h (Apêndice 18.1, p. 379)
2. Se o cortisol plasmático estiver menor que 3,6 µg/dL, o TTI é contra-indicado e pode-se assumir a deficiência de ACTH (a menos que a doença de Addison seja uma possibilidade ou o paciente esteja recebendo esteroides).
3. Trate as deficiências de tireoide ou ACTH identificadas em concentrações basais (o hipotireoidismo reduz as respostas de ACTH e GH à hipoglicemia).
4. Se o cortisol plasmático estiver maior que 3,6 µg/dL:
 - a. Se o cortisol estiver maior que 14,5 µg/dL, deve-se assumir a reserva de ACTH como normal, a menos que sintomas inexplicados sugiram o contrário
 - b. Se o cortisol estiver menor que 14,5 µg/dL, realize o teste da tetracosactida – uma resposta acima de 21,7 µg/dL confirma a integridade do eixo (veja anteriormente)
 - c. Considere a realização do TTI se houver respostas suspeitas à tetracosactida (p. ex., pico entre 14,5 e 21,7 µg/dL), especialmente se houver sintomas inexplicados ou se forem necessárias informações sobre a reserva de GH
5. Trate qualquer deficiência de ACTH identificada (com hidrocortisona).
6. Considere se há indicação para investigação de deficiência de GH:
 - a. Se os eixos do ACTH, tireoideano e gonadal e a osmolalidade estiverem normais e o paciente for assintomático com um escore normal de QOL-AGHDA, então a avaliação da reserva de GH é, provavelmente, de pouco benefício *clínico* (embora possa ser de interesse de *pesquisa*)
 - b. Na presença de outras deficiências pituitárias, a deficiência severa de GH se torna cada vez mais provável com aumento do número de outras deficiências. Se o escore de QOL-AGHDA sugerir a possibilidade de síndrome clínica de deficiência de GH no adulto, realize um teste dinâmico da reserva de GH, mesmo que o IGF-1 esteja normal
 - c. Na avaliação inicial, ou na primeira avaliação após cirurgia pituitária, muitos lugares realizam o TTI de rotina, a fim de documentar formalmente a reserva de ACTH e GH (exceto quando houver contra-indicação), mesmo na ausência de sintomas.
7. Realize o teste de privação de água se houver indicação pelos sintomas ou pelas osmolalidades basais.

Uma abordagem clínica para a avaliação de todo o eixo ACTH-adrenal

A avaliação do eixo ACTH-adrenal é, provavelmente, a avaliação mais comum da função endócrina complexa utilizada na clínica médica e permanece um tópico de controvérsias atuais, variação na prática, diferenças de interpretação, artefatos devido a drogas e, com frequência, o uso do teste em circunstâncias inapropriadas.

A avaliação da reserva adrenal é utilizada de forma ampla para responder às quatro questões clínicas seguintes.

1. O paciente tem hipoadrenalismo não diagnosticado? Essa pergunta é feita, com frequência, no contexto clínico de hiponatremia, hipotensão e/ou hipoglicemia. O cortisol basal de 9h da manhã menor que 3,6 µg/dL sugere fortemente o hipoadrenalismo, e um valor maior que 14,5 µg/dL o torna muito improvável (a menos que o paciente esteja seriamente debilitado, caso em que altas concentrações poderiam ser esperadas e o paciente poderia estar relativamente hipoadrenal, com diminuição da reserva adrenal).

Quando o cortisol basal não fornece as informações necessárias, realiza-se o teste da tetracosactida. Uma resposta normal (definida por um intervalo normal apropriado – veja anteriormente) exclui, de maneira efetiva, a deficiência adrenal. Uma resposta abaixo do normal confirma o hipoadrenalismo (desde que haja certeza de que o paciente não está sob tratamento com esteroides), mas não deve atrair o diagnóstico de doença de Addison, uma vez que a prevalência de hipopituitarismo é maior que a de insuficiência adrenal primária.

2. O hipoadrenalismo confirmado é primário ou secundário? Em um paciente recentemente diagnosticado com hipoadrenalismo, o quadro clínico pode contribuir de forma relevante para o diagnóstico diferencial. Características associadas podem apontar para a insuficiência adrenal primária: eletrólitos “Addisonianos” típicos (hiponatremia, hipercalemia e ureia levemente elevada), hiperpigmentação dependente de ACTH típica ou uma história familiar ou pessoal de doença endócrina autoimune. No mesmo sentido, se o paciente possui alterações no campo visual, sinais clínicos de hipogonadismo ou tumor pituitário, então, a deficiência de ACTH é mais provável. No entanto, muitos pacientes não apresentam dicas clínicas nítidas para o diagnóstico e, assim, um diagnóstico bioquímico é essencial antes de iniciar um tratamento de longo prazo.

De maneira pragmática, a avaliação da função pituitária basal é geralmente a abordagem mais simples e rápida, uma vez que fornecerá evidências de outra disfunção pituitária ou, se normal, sugerirá insuficiência adrenal primária (ou, menos provável, deficiência de ACTH isolada).

As medidas de cortisol basal, ACTH e renina recumbente, às 9h, são mais lentas, mas fornecem o diagnóstico, uma vez que o ACTH e a renina encontram-se elevados na insuficiência adrenal primária.

O teste da tetracosactida é utilizado tradicionalmente nesse contexto (tetracosactídeo 1 mg i.m. com o cortisol avaliado em intervalos de mais de 24h). Na insuficiência adrenal primária, a resposta do cortisol é ausente ou baixa, ao passo que, na deficiência de ACTH ou supressão do eixo HPA por esteroides, a resposta de cortisol se eleva lentamente até alcançar o pico normal, em 24h.

Se a insuficiência adrenal primária for confirmada, a avaliação de anticorpos adrenais pode confirmar a doença autoimune de Addison, mas se não for, devem-se considerar e excluir outras causas de destruição adrenal (tuberculose, metástases). Se houver deficiência de ACTH, indica-se a avaliação completa da função pituitária e imagem por ressonância magnética (MRI) da pituitária.

3. O paciente com doença pituitária conhecida desenvolveu deficiência de ACTH? Essa avaliação já foi descrita anteriormente.

4. O paciente em tratamento farmacológico com esteroides ainda apresenta supressão adrenal ou poderia interrompê-lo? Essa é uma das situações mais frequentes em que se avalia a função adrenal (sendo uma avaliação realizada com frequência em circunstâncias inapropriadas ou com interpretação incorreta dos resultados):

- não há motivo para realizar nenhum dos testes de função adrenal quando o paciente está fazendo uso de doses suprafisiológicas de esteroides orais (mais que 5 e 7,5 mg de prednisolona ou 0,5 mg de dexametasona): o cortisol basal e as respostas ao tetracosactídeo serão sempre suprimidos
- altas doses de esteroides por vias inalatórias, nasal, tópica ou injeção (para doenças musculoesqueléticas) suprimem frequentemente as respostas de cortisol (concentrações basais podem ser indetectáveis). Isso causa dificuldades na interpretação, pois a maioria dos esteroides sintéticos não é avaliada nos ensaios de cortisol e é impossível a diferenciação bioquímica entre supressão apropriada e deficiência não tratada
- a prednisolona produz reações cruzadas em diversos ensaios de cortisol – assim, a avaliação de cortisol após uma alta dose de prednisolona pode fornecer valores erroneamente mais altos. Como resultado, aconselha-se que os testes sejam realizados com dexametasona. Na visão dos autores, isso é desnecessário e inútil, pois a concentração basal de cortisol (que fornece informações úteis sobre a secreção espontânea de fundo) será indetectável. É mais fácil retirar a prednisolona após às 18h do dia anterior ao teste, realizar os testes relevantes às 9h e administrar a prednisolona quando os testes tiverem terminado.

Os autores aconselham, assim, o seguinte regime para verificar se o tratamento farmacológico com esteroides pode ser descontinuado:

- em um paciente que esteja bem, reduza lentamente as doses de esteroides para o nível mais baixo do intervalo fisiológico de reposição, indicado anteriormente, antes de realizar *qualquer* teste hormonal
- avalie o cortisol basal, entre 8h e 9h, 24h após a última dose de esteroide e antes que a dose da manhã seja tomada (os comprimidos podem ser ingeridos como o usual imediatamente após o exame de sangue). Interpretação:
 - menor que 3,6 µg/dL: o paciente possui supressão adrenal profunda – maior redução da dose seria imprudente. A reposição com esteroide, no menor intervalo fisiológico, deve ser continuada (se estiver bem clinicamente) e o teste, repetido em 6 a 12 meses
 - maior que 14,5 µg/dL: o eixo adrenal está completamente íntegro; pode-se interromper o tratamento com esteroides (ou reduzir lentamente se o processo de base da doença contraindica cessação completa imediata); testes adicionais do eixo adrenal não são necessários, a menos que haja sintomas inexplicados
 - entre 7,2 e 14,5 µg/dL: função adrenal não está completamente suprimida (e poderia estar normal ou parcialmente suprimida); podem-se diminuir, lenta e cautelosamente, as doses de esteroide e repetir os testes
 - entre 3,6 e 7,2 µg/dL: uma supressão significativa da adrenal é mais provável, mas diminuirá somente se a dose de esteroides for reduzida. Reduza a dose de esteroide de maneira mais lenta e cautelosa; repita o teste de cortisol das 9h após 2 a 3 meses de cada redução da dose.
- se as concentrações são maiores que 10,9 µg/dL e se o paciente estiver clinicamente bem, a reposição de esteroides pode ser interrompida completamente e com segurança por várias semanas, a fim de realizar um teste dinâmico da adrenal utilizando tetracosactídeo – caso contrário, o teste pode ser indicado quando se atingir a metade da dose fisiológica, por garantia (não é comum, mas a supressão profunda, por exemplo um pico de cortisol menor que 10,9µg/dL, argumentaria contra maior redução da dose). Pode ser válida, ainda, a mudança de um esteroide sintético para a hidrocortisona, uma

vez que sua ação tem menor duração e, portanto, é menos supressiva.

Mesmo que os resultados da investigação estejam normais, é importante lembrar que pacientes em quem o eixo adrenal foi suprimido por administração de esteroides suprafisiológicos por longo prazo podem, ainda, necessitar de reposição durante uma doença intercorrente severa, por pelo menos um ano após a descontinuação dos esteroides.

Monitoramento da função pituitária em estados de doença

Reavaliação após cirurgia pituitária

A cirurgia pituitária, geralmente pela via transesfenoidal, é a terapia recomendada para muitos adenomas pituitários. Após a cirurgia, há a necessidade de monitoramento e reavaliação cuidadosos da função pituitária residual.

O DI transitente é muito comum no período pós-operatório imediato. No entanto, a presença de pacotes nasais (necessários devido à cirurgia) resulta, com frequência, em boca seca, levando o paciente a consumir excesso de líquidos e causando, assim, poliúria com ausência de DI. Pacientes curados de acromegalia também apresentam poliúria com ausência de DI em decorrência da rápida resolução do alargamento de tecidos moles. É, portanto, essencial que o DI seja confirmado bioquimicamente antes de se iniciar a terapia de reposição. As osmolalidades urinária e plasmática devem ser conferidas, de forma pareada e diária, durante os primeiros dias pós-operatórios (e medidas urgentemente se os sintomas se desenvolverem) e interpretadas como descrito anteriormente. Em casos limítrofes, com poliúria ou noctúria persistentes, pode ser necessária a realização do teste de privação de água após a convalescência.

A maioria dos cirurgiões e médicos prescreve terapia de reposição de glicocorticoides durante o período perioperatório imediato. Uma semana após a cirurgia, ou antes se for apropriado clinicamente e o paciente estiver bem, a dose noturna de reposição deve ser retirada e o cortisol plasmático das 9h, avaliado na manhã seguinte, antes da próxima dose. Se houver disponibilidade de outro resultado de cortisol no mesmo dia, o paciente pode permanecer sem a reposição, que deverá ser reiniciada enquanto se aguarda o resultado. O cortisol de 9h menor que 3,6 µg/dL indica a necessidade de continuação da terapia de reposição, possivelmente por longo prazo. Pacientes com cortisol de 9h maior que 10,9 µg/dL podem ser liberados da terapia de reposição regular, de maneira segura, enquanto se aguardam novas investigações, mas aqueles com cortisol menor que 14,5 µg/dL requerem uso de esteroides para doenças intercorrentes, enquanto não se conhecem os resultados. Pacientes com níveis de cortisol no intervalo entre 3,6 e 10,9 µg/dL geralmente precisam de reposição de esteroides até que a avaliação definitiva seja possível, mas isso deve ser determinado por avaliação clínica individual. Em uma revisão retrospectiva de nossa própria prática, em que os pacientes foram avaliados uma semana após a cirurgia pituitária, 13% tiveram níveis de cortisol menores que 3,6 µg/dL e 57%, maiores que 14,5 µg/dL – assim, apenas uma minoria de pacientes apresentam respostas suspeitas nesse estágio.

A função basal da tireoide e das gônadas deve ser verificada uma semana após a cirurgia. Em vista da longa meia-vida plasmática do T4, a função tireoidiana deve ser avaliada em um mês. Em uma semana, baixos níveis de testosterona plasmática, nos homens, indicam a presença de deficiência de gonadotrofina, demandando a terapia de reposição. A falta de elevação das gonadotrofinas na pós-menopausa, em mulheres, também leva ao diagnóstico. Em ambos os casos, resultados incertos requerem repetição do teste após um mês. Em mulheres na pós-menopausa, resultados precoces podem conduzir ao erro e é prudente aguardar de 2 a 3 meses para avaliar o retorno do ciclo menstrual antes de se iniciar a terapia de reposição.

O teste da tetracosactida não é válido como teste de reserva de ACTH até, pelo menos, duas semanas após a cirurgia: a prática dos autores é de realizar este teste aproximadamente um mês após a cirurgia em pacientes com concentração basal de cortisol que não fornece diagnóstico. Os autores realizam um teste dinâmico de reserva de GH somente em pacientes com sintomas sugestivos de deficiência de GH, para quem a reposição está sendo considerada, mas outros centros preferem o TTI, nesse estágio, para documentar completamente a função pituitária no pós-operatório.

Monitoramento após irradiação da pituitária

A irradiação da pituitária pode ser empregada no tratamento de tumores pituitários (embora seu uso esteja diminuindo), e o hipotálamo e a pituitária também estão no campo de irradiação do cérebro inteiro, usada para outras doenças. Todos os pacientes afetados estão sob risco de hipopituitarismo lentamente progressivo pelos próximos 20 anos, pelo menos, e requerem monitoração regular. A ordem de progressão se inicia com a deficiência de GH, seguida da deficiência de LH e FSH, e a deficiência de TSH e ACTH, em um estágio mais avançado. A lesão parece ser, principalmente, de nível hipotalâmico e a deficiência de PRL, portanto, raramente ocorre.

O desenvolvimento de deficiência de GH, em crianças, é mais bem avaliado pelo monitoramento cuidadoso do crescimento – e, em adultos, o rastreamento anual com o questionário QOL-AGHDA pode ser apropriado para identificar pacientes que requerem a realização de um teste dinâmico da reserva de GH. Para todos os outros hormônios, a função pituitária basal, às 9h (Apêndice 18.1, p. 379), deve ser avaliada anualmente, com subsequente teste da tetracosactida se o nível de cortisol sérico

estiver abaixo de 14,5 µg/dL. (A realização rotineira do teste da tetracosactida, anualmente, pode ser um uso mais eficiente do tempo do paciente e do laboratório).

Monitoramento de outros estados da doença pituitária

Nem todas as doenças pituitárias resultam em insuficiência pituitária progressiva, por este motivo, a necessidade de monitoramento da função pituitária em tais pacientes é uma questão de avaliação clínica.

Pacientes com grandes lesões da massa pituitária, doença granulomatosa da pituitária ou hipotálamo, ou hipopituitarismo parcial adquirido de maneira inexplicada, certamente requerem monitoramento da função pituitária remanescente, o qual deve ser realizado anualmente, como descrito anteriormente, pelo menos nos primeiros anos de seguimento. No mesmo sentido, pacientes com microprolactinomas cuja PRL está suprimida na terapia, ou pacientes com síndromes de deficiência pituitária isolada e claramente definida, como a síndrome de Kallman, estão em baixo risco de hipopituitarismo progressivo e não requerem monitoramento regular, na ausência de sintomas. A deficiência de GH na infância é, algumas vezes, seguida de outras deficiências pituitárias na vida adulta, mas não se sabe se ocorre com frequência suficiente que justifique o monitoramento regular e, no mesmo sentido, alguns destes casos de infância apresentam reserva normal de GH quando reavaliados na vida adulta.

OUTRAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO NA DOENÇA PITUITÁRIA

Avaliação clínica

Os endocrinologistas se apoiam na avaliação clínica para determinar a necessidade de confirmações bioquímicas adicionais das doenças da pituitária e hipotálamo. Assim, investigações sobre possíveis síndrome de Cushing e acromegalia são raramente realizadas, a menos que haja suspeita clínica devida a sinais e sintomas relevantes. Da mesma maneira, suspeita-se de deficiência de gonadotrofina quando há desenvolvimento de perda da libido em ambos os sexos, amenorreia nas mulheres e impotência e perda de pelos sexuais secundários nos homens. O DI resulta em sede e poliúria, nos primeiros estágios se manifesta, geralmente, por noctúria (pois a urina é concentrada ao máximo durante a noite). Além disso, um niilista bioquímico poderia argumentar que não há razão para avaliar esses eixos, a menos que os sinais ou sintomas clínicos estejam presentes.

A deficiência de hormônio estimulante da tireoide pode levar aos sinais e sintomas clássicos do hipotireoidismo (Cap. 19), embora estes sejam menos severos que na doença tireoidiana primária. A deficiência de hormônio adrenocorticotrófico pode resultar em mal-estar geral, hipotensão postural, dores de cabeça e abdominais e perda de peso (caquexia pituitária). Estes sintomas da deficiência não são específicos e a avaliação bioquímica é essencial para confirmar ou refutar a deficiência. A deficiência de hormônio do crescimento em adultos resulta em prejuízo da qualidade de vida, em alguns pacientes – o padrão de sintomatologia não é específico, mas pode ser reconhecido clinicamente ou por meio de testes com questionários sobre a qualidade de vida.

Tumores que crescem dentro da pituitária e do hipotálamo podem exercer pressão sobre o quiasma óptico e, assim, causar perda de campo visual, tipicamente uma hemianopsia bitemporal. A avaliação clínica dos campos visuais por confronto e gráficos formais é, portanto, uma parte essencial da avaliação dos pacientes com doença pituitária. Grandes extensões laterais de tumores da pituitária podem resultar, raramente, em prejuízos do nervo craniano, síndrome do seio cavernoso ou, até mesmo, epilepsia no lobo temporal, e extensões inferiores raramente causam rinorreia fluido cerebrospinal espontânea.

Finalmente, o pan-hipopituitarismo é uma causa incomum de hiponatremia ou hipoglicemia inexplicadas e deve sempre ser considerado durante a investigação destas doenças.

Técnicas de imagem da pituitária

A exploração da pituitária por ressonância magnética por imagem (RNM), com e sem contraste com gadolínio, é a investigação de escolha e permite avaliação anatômica detalhada. O rastreamento da pituitária por tomografia computadorizada (TC) fornece informações menos detalhadas, mas é usada quando a RNM é contraindicada ou impossível devido à presença de implantes metálicos ou claustrofobia.

ESTADOS DE HIPERSECREÇÃO PITUITÁRIA

Adenomas pituitários

Os estados de hipersecreção pituitária estão mais associados aos adenomas pituitários benignos que sintetizam e secretam o hormônio relevante. Os tumores podem ser subdivididos em microadenomas (diâmetro menor que 10 mm) e macroadenomas (diâmetro maior que 10 mm). Os tumores pituitários podem ser invasivos, mas raramente são malignos. A hiperplasia de vários tipos celulares já foi descrita, mas exceto quando secundária à secreção ectópica de hormônios hipotalâmicos liberadores, não é bem-definida. Os adenomas pituitários sem funcionamento são mais comuns na prática clínica.

Prolactinoma

Diagnóstico diferencial de hiperprolactinemia

O prolactinoma, ou adenoma pituitário secretor de prolactina, é o adenoma pituitário funcional mais comum. No entanto, a hiperprolactinemia tem muitas outras causas além do prolactinoma (Fig. 18.5).

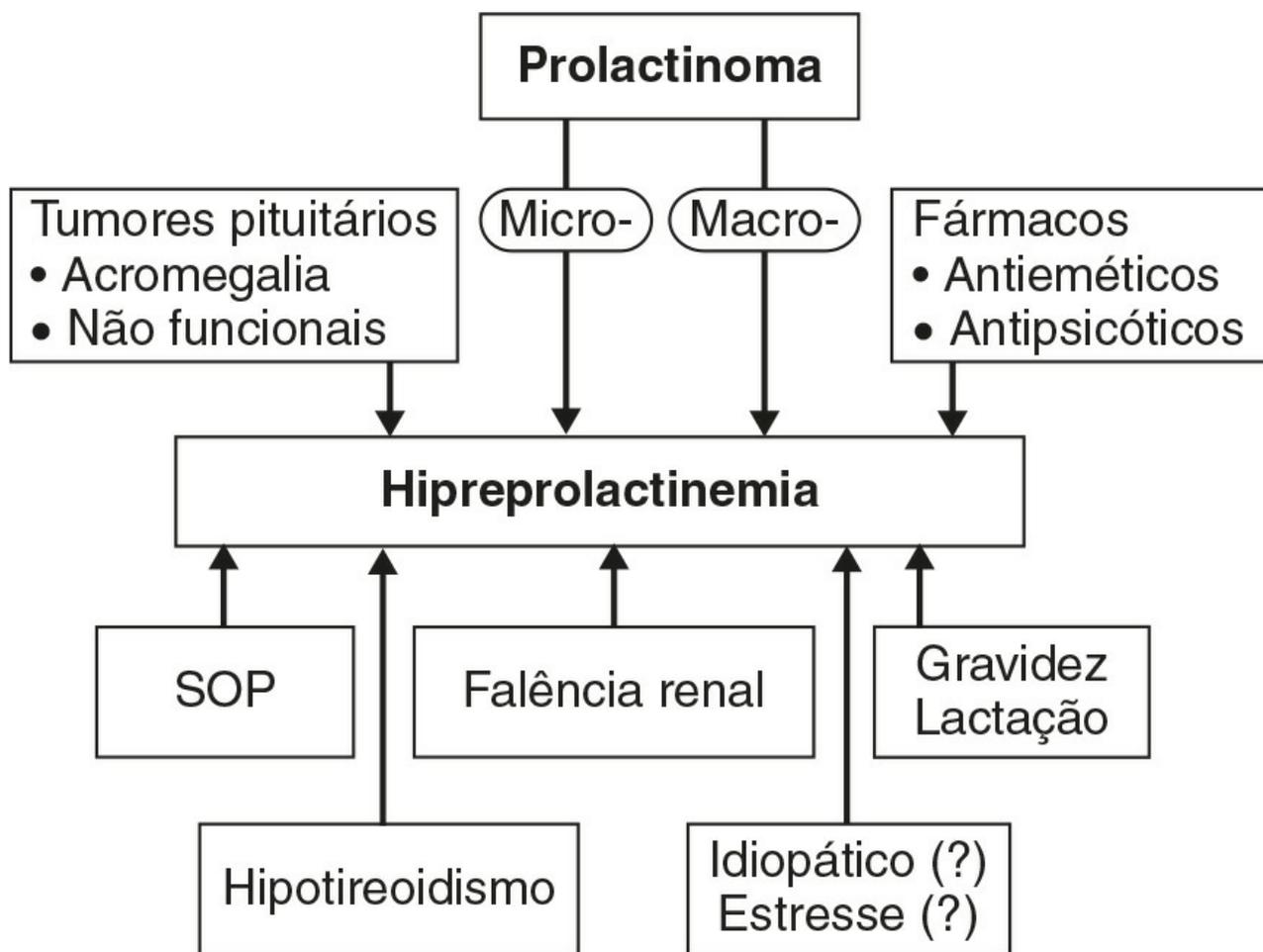


FIGURA 18.5 ■ Causas da hiperprolactinemia. SOP, síndrome do ovário policístico.

Qualquer tumor pituitário que seja suficientemente grande para impedir o fluxo sanguíneo portal da pituitária pode resultar em hiperprolactinemia ao impedir que a dopamina hipotalâmica alcance os lactotrofos da pituitária. Os adenomas que causam acromegalia também secretam, ocasionalmente, PRL de forma direta, além do GH. A diferenciação de um prolactinoma para um tumor pituitário não funcional é difícil, algumas vezes, embora resultados bioquímicos possam dar alguma assistência. Níveis de PRL plasmática maiores que 5000 mU/L (235 ng/mL) quase sempre indicam um prolactinoma, e as concentrações podem chegar a diversas centenas de milhares. Níveis de PRL plasmática menores que 5000 mU/L (235 ng/mL) quase podem ser resultado de um prolactinoma, um tumor pituitário não funcional (adenoma, craniofaringioma etc) ou qualquer dos outros casos mostrados na Figura 18.5. É muito improvável que um grande macroprolactinoma esteja associado às concentrações de PRL nesse intervalo. No mesmo sentido, enquanto um pequeno microprolactinoma pode estar associado a níveis elevados de PRL em qualquer concentração, é improvável que um pequeno microadenoma sem função eleve os níveis plasmáticos de PRL à casa dos milhares. Assim, quando há elevação de PRL, mas menor que 5000 mU/L (235 ng/mL) quase, quanto menor o adenoma observado na TC ou RNM, maior a probabilidade de ser um prolactinoma e vice-versa.

Qualquer droga com efeitos antidopaminérgicos pode causar hiperprolactinemia; isso inclui quase todos os antieméticos (p. ex., metoclopramida, proclorperazina, domperidona) e tranquilizantes (clorpromazina e outras fenotiazinas, haloperidol, risperidona etc). Portanto, a obtenção de um histórico cuidadoso do uso de fármacos é essencial na avaliação da

hiperprolactinemia. Os antieméticos podem, com frequência, ser descontinuados, porém, a medicação antipsicótica exige continuação do tratamento, embora seja possível a mudança para um antipsicótico mais recente, com menos efeito sobre a PRL (por exemplo, quetiapina, olanzapina e outro “antipsicóticos atípicos”).

O hipotireoidismo primário pode estar associado à hiperprolactinemia de concentrações não muito elevadas (e à galactorreia e oligo- ou amenorreia), que pode ser resolvido com a terapia de reposição de hormônio tireoidiano. A insuficiência renal crônica causa hiperprolactinemia em um grau semelhante. Assim, a avaliação das funções renal e tireoidiana são essenciais para qualquer paciente com hiperprolactinemia.

A hiperprolactinemia moderada e intermitente (geralmente menor que 1000 UI/L (47 ng/mL)) é observada, com frequência, na síndrome do ovário policístico (SOP). Em um contexto clínico apropriado (hirsutismo, acne, obesidade), pode-se indicar a avaliação das concentrações de andrógeno plasmático e globulina ligante dos hormônios sexuais (SHBG) (Cap. 22). “Estresses” maiores, como a hipoglicemia, também elevam a PRL plasmática, mas não está claro se o estresse psicológico ou o medo da punção venosa são capazes de o fazer.

Finalmente, deve-se lembrar que as causas mais comuns de hiperprolactinemia e amenorreia são a gravidez e a lactação: um teste de gravidez pode ser indicado.

Papel dos testes dinâmicos de secreção de PRL

A fim de auxiliar no diagnóstico diferencial da hiperprolactinemia, têm-se defendido e utilizado diversos testes dinâmicos da secreção de PRL, em particular na Europa continental. Tais testes incluem os de TRH, metoclopramida e domperidona. Nenhum deles fornece diferenciação clara entre prolactinomas e outras causas de hiperprolactinemia e não são utilizados na rotina de avaliação bioquímica.

Avaliação da função pituitária remanescente

Alguns pacientes com pequenos microprolactinomas têm deficiências de outros hormônios pituitários, mas, no mesmo sentido, um macroadenoma não funcional pode causar hipopituitarismo severo associado à hiperprolactinemia moderada. Obviamente, nem todo paciente com altos níveis de PRL requer avaliação completa da função pituitária. A prática dos autores (arbitrária) é a de realizar testes da função basal da pituitária anterior e uma RNM da pituitária sempre que a PRL plasmática esteja acima de 1000 mU/L (47 ng/mL), mas não de outra forma, a menos que os sinais ou sintomas sejam relevantes.

Descrição da apresentação e conduta no prolactinoma

Em mulheres, a hiperprolactinemia causa oligo- ou amenorreia, galactorreia e sensibilidade das mamas, baixa libido e infertilidade. As pacientes podem apresentar qualquer combinação destes sintomas, com ou sem outros sinais de aumento da pituitária, como defeitos no campo visual. Em homens, a baixa libido e a impotência são os principais sintomas precoces e os pacientes se apresentam, com frequência, em um estado avançado, com perda do campo visual, com ou sem dores de cabeça. O desenvolvimento de um prolactinoma no período da peripuberdade também pode resultar em puberdade tardia ou prolongada em ambos os sexos, e a avaliação da PRL sérica é, portanto, parte essencial da avaliação de tais pacientes.

A conduta para os prolactinomas é médica, principalmente, usando tratamento com agonistas dopaminérgicos, que pode baixar a PRL plasmática para os níveis normais e causar a remissão clínica de todos os sintomas. O agonista dopaminérgico de ação longa, cabergolina, é o mais comumente utilizado – as alternativas são a bromocriptina e a quinagolida. A bromocriptina é preferível quando a gravidez é planejada, em vista dos registros de segurança mais longos, embora não haja evidência de danos ao feto com as drogas mais recentes. Além de reduzir os níveis de PRL e aliviar os sintomas, a terapia com agonista dopaminérgico também causa dramática diminuição dos macroprolactinomas na maioria dos casos, com a resolução dos efeitos da pressão, como a perda do campo visual. Este encolhimento do tumor é o método não invasivo definitivo de distinção entre um prolactinoma e outras lesões pituitárias que causam a hiperprolactinemia. Na maioria dos prolactinomas, a hiperprolactinemia retornará se a terapia com agonista dopaminérgico for interrompida, por isso o tratamento é a longo prazo, embora uma minoria significativa possa descontinuí-lo.

Terapias alternativas para o prolactinoma incluem a cirurgia transesfenoidal e, raramente, a irradiação pituitária.

Monitoramento da resposta ao tratamento com agonistas dopaminérgicos

O objetivo da terapia com agonista dopaminérgico é suprimir as concentrações plasmáticas de PRL para o intervalo normal. A dose do agonista é, geralmente, aumentada de maneira lenta como estimativas sequenciais de PRL até que essa seja alcançada. Conseqüentemente, os níveis de prolactina plasmática são avaliados a cada visita clínica, embora esta seja uma necessidade anual em pacientes sob tratamento a longo prazo. As reações fibróticas são descritas como raros efeitos colaterais da terapia com agonista dopaminérgico de longo prazo (pulmonares, retroperitoneais e pericárdicas); aconselha-se alguma forma de

monitoramento e a prática dos autores é a monitoração dos sintomas e medir a ureia e eletrólitos, hemograma completo e proteína C reativa (PCR) (ou viscosidade do plasma ou taxa de sedimentação de eritrócitos, TSE), anualmente.

Macroprolactinemia

Em alguns pacientes, a PRL circula ligada à imunoglobulina, formando uma PRL imunorreativa de alto peso molecular (macroprolactina). Esta é biologicamente inativa, mas em termos molares, pode exceder consideravelmente a concentração de PRL livre. Imunoensaios comumente utilizados para PRL fazem reação cruzada com a macroprolactina em uma extensão variável e, em alguns ensaios, a macroprolactina é uma causa comum de hiperprolactinemia. Isso pode ser detectado por precipitação de polietilenoglicol (PEG), embora a cromatografia de gel filtração seja mais confiável. Os laboratórios devem ter conhecimento da suscetibilidade de seus ensaios a este artefato e sempre providenciar um rastreamento para macroprolactinemia se a hiperprolactinemia persistente não se correlacionar com os sintomas clínicos ou respostas esperadas ao tratamento.

Efeito gancho

Em pacientes com grandes macroprolactinomas pituitários, concentrações extremamente altas de PRL (acima de 100000 mU/L, ou 4700 ng/mL) podem exceder o intervalo linear usual da curva de calibração do ensaio quando ensaios homogêneos são utilizados, podendo indicar apenas modestas elevações não sugestivas de um grande prolactinoma. Isso pode ser detectado por ensaios de diluição duplicada do soro (quando a concentração medida de PRL falha em diminuir como o esperado e pode começar a se elevar).

Acromegalia

Diagnóstico de acromegalia

Suspeita-se do diagnóstico de acromegalia clinicamente antes que os testes bioquímicos sejam realizados. No entanto, quando a acromegalia é clinicamente óbvia, o paciente já pode ter sofrido considerável morbidade com as alterações em tecidos moles, artrite, hipertensão, diabetes e doença cardiovascular consequente. Por esta razão, o objetivo deve ser diagnosticar a acromegalia em um estágio precoce, quando os sinais clínicos são menos evidentes e a diferenciação da normalidade pode ser confirmada somente com as investigações bioquímicas.

GH e IGF-1 basais estimados. Medidas aleatórias de GH plasmático nunca fornecem o diagnóstico de acromegalia, uma vez que altas concentrações podem ocorrer com os pulsos normais de secreção e com o estresse. Não obstante, baixos níveis plasmáticos de GH (menores que 0,4 ng/mL), com o IGF-1 normal, exclui o diagnóstico, ao passo que uma alta concentração de IGF-1 com concentração consistente de GH torna o diagnóstico muito provável. Portanto, os autores avaliam aleatoriamente a concentração de GH e IGF-1 como um primeiro teste simples, quando há a suspeita de acromegalia. Para a interpretação, deve-se utilizar um intervalo normal relacionado à idade, pois as concentrações variam consideravelmente ao longo da vida.

Teste de tolerância à glicose. O teste de tolerância a 75g de glicose (TOTG) permanece o padrão-ouro para o diagnóstico de acromegalia. Após a glicose, o nível de GH plasmático em indivíduos normais é suprimido para abaixo de 0,4 ng/mL. Pacientes com acromegalia não apresentam supressão completa e podem apresentar uma elevação paradoxal de GH plasmático. A incapacidade de diminuir o nível de GH abaixo de 0,4 ng/mL sugere fortemente a acromegalia, mesmo que tenha ocorrido uma supressão substancial, e o nível elevado de IGF-1 confirma o diagnóstico.

A incapacidade de supressão normal de GH com a glicose pode ocorrer na ausência de acromegalia na doença hepática, subnutrição (inclusive anorexia nervosa) e insensibilidade primária ao hormônio do crescimento (síndrome de Laron). O diabetes pode ser um desafio no diagnóstico, pois o TOTG é inapropriado quando a doença está estabelecida. As concentrações de IGF-1, no entanto, estão tipicamente normais no diabetes sem complicações e, se elevado, os autores recomendam uma curva diária de GH, com quatro pontos, para confirmar se as concentrações circulantes de GH estão acima do intervalo “seguro”.

Outros testes diagnósticos. Pacientes com acromegalia podem apresentar uma elevação paradoxal de GH plasmático durante os testes padrão de TRH ou LHRH. Quando a acromegalia foi claramente diagnosticada por outros meios, estes testes não fornecem informações adicionais clinicamente úteis, mas podem ajudar a confirmar a acromegalia moderada em pacientes que tiveram resultados incertos em outros testes.

Em indivíduos normais, o GH plasmático apresenta uma elevação transiente durante a infusão de dopamina (4µg/kg por min por 3h), enquanto pacientes com acromegalia apresentam, de maneira peculiar, uma queda no nível de GH plasmático. Este

teste também pode ser utilizado para confirmar um diagnóstico, mas não é rotina.

A secreção ectópica de GHRH, de um tumor endócrino pancreático, por exemplo, é uma causa rara de acromegalia. Não se suspeita do diagnóstico, geralmente, até que uma hiperplasia de somatotrofos seja encontrada na cirurgia transesfenoidal, em vez do adenoma esperado. Nessas situações, a concentração plasmática de GHRH periférico (disponível apenas em alguns centros especializados) está elevada e confirma o diagnóstico.

Descrição da apresentação e conduta na acromegalia

A acromegalia é diagnosticada clinicamente quando o paciente se apresenta com uma doença incidental a um médico que reconhece a aparência física típica, que é frequentemente duradoura e lentamente progressiva.

Tumores secretores de hormônio do crescimento que se desenvolvem na infância resultam em gigantismo, mas após a puberdade, a fusão das epífises maiores significa que o crescimento em altura não é mais possível. Pacientes com acromegalia, no entanto, desenvolvem crescimento excessivo de tecidos moles e ossos pequenos do crânio, face, mãos e pés, o que resulta nas características clínicas típicas. Eles possuem mãos grandes na forma de pás e pé grandes e largos, geralmente com histórico de aumentar o tamanho do anel e dos sapatos ao longo dos anos. A aparência facial é característica com prognatismo, arcadas superciliares proeminentes, nariz e língua compridos e engrossamento generalizado das características. A observação de fotografias antigas demonstra que essas alterações foram progressivas ao longo de 5 a 10 anos ou mais. Os sintomas comuns são dores de cabeça, geralmente severas, e suor inapropriado e incômodo; outros achados incluem o bócio multinodular, a cifose, a hipertensão e o diabetes melito, os dois últimos contribuindo para o aumento observado na morbidade cardiovascular e mortalidade nessa doença.

Pacientes com acromegalia geralmente desenvolvem deficiências de outros hormônios pituitários, assim, uma investigação completa da função pituitária é obrigatória após o diagnóstico.

Embora a acromegalia permaneça sem diagnóstico por muitos anos, o tratamento é quase sempre indicado, pois se não tratada, a doença resulta em desfiguração, morbidade (principalmente devido à cifose e osteoartrite) e mortalidade (principalmente cardiovascular, mas é possível um aumento das malignidades).

A terapia de primeira linha em quase todos os pacientes é a cirurgia transesfenoidal, que é capaz de curar pelo menos 75% dos microadenomas, alguns dos quais são localmente invasivos. Diversos estudos mostraram diferenças substanciais na taxa de sucesso entre cirurgiões e hospitais, por isso é essencial que seja um cirurgião com experiência em pituitária. Se não houver sucesso com a cirurgia pituitária, segue-se com irradiação pituitária, que prontamente diminui a secreção de GH, mas pode demorar de 10 a 20 anos para normalizar as concentrações de GH em pacientes cujo o nível de GH inicial é muito alto (acima de 40 ng/mL). A terapia médica com agonistas dopaminérgicos, como a cabergolina em alta dose (por exemplo, 0,5 mg diariamente), é útil em muitos pacientes. Os análogos de somatostatina, que são potentes e de longa duração, octreotídeo e lanreotídeo, são capazes de normalizar as concentrações de GH na maioria dos pacientes (mas não em todos), embora o faça à custa de injeções mensais e um elevado custo econômico. Ambas as classes de drogas podem permitir diminuição significativa do adenoma somatotrófico antes da cirurgia. Mais recentemente, o antagonista de GH, pegvisomanto, se mostrou capaz de normalizar o nível de IGF-1 em quase todos os pacientes, mas o tratamento requer injeções diárias e é extremamente caro. O sucesso dessas drogas levou algumas autoridades a recomendarem a terapia médica de longo prazo em vez da radioterapia (até mesmo da cirurgia), mas essa não é a prática de rotina da maioria dos hospitais.

Monitoramento da resposta à terapia

Ao longo dos anos, houve diversas controvérsias a respeito dos critérios bioquímicos apropriados para o diagnóstico de remissão ou cura da acromegalia após a terapia, mas os resultados de grandes estudos retrospectivos e encontros para elaboração de consenso atingiram maior uniformidade. Os critérios atuais para controle da acromegalia definem a doença ativa e controlada. Os critérios para a doença ativa são GH aleatório maior que 1ng/mL e ponto mais baixo de GH, após o TOTG, maior que 0,4ng/mL, com elevação de IGF-1. Pacientes com doença ativa geralmente requerem monitoramento próximo para garantir que os quadros clínico e bioquímico não piorem e deve ser considerado para tratamento adicional se o quadro clínico piorar ou o nível de GH aumentar para mais que 2ng/mL. Os critérios para a doença controlada são um GH aleatório menor que 1 ng/mL ou ponto mais baixo de GH após o TOTG menor que 0,4 ng/mL e IGF-1 normalizado para sexo e idade. Ocasionalmente, após o tratamento para acromegalia, há uma discrepância entre as concentrações de GH e IGF-1, sendo que o GH permanece normal e o IGF-1, elevado. Embora o objetivo da conduta seja normalizar tanto GH quanto IGF-1, sente-se, hoje em dia, que a concentração normal de GH é o determinante mais importante para redução do risco cardiovascular. A literatura atual sugere que um GH abaixo de 2ng/mL está dentro do intervalo de segurança para a doença cardiovascular, embora ainda se discuta se o tratamento adjuvante é indicado para pacientes que apresentam IGF-1 elevado, apesar das concentrações aceitáveis de hormônio do crescimento.

Diagnóstico e diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing endógena é rara, com incidência de aproximadamente 5 a cada um milhão de pessoas por ano. No entanto, muitas das características clínicas da síndrome são muito comuns (ganho de peso, hipertensão, hirsutismo, diabetes), motivo pelo qual os testes bioquímicos são solicitados, com frequência, a fim de excluir o diagnóstico e são essenciais para confirmar sua presença. As características clínicas certamente aumentam a suspeita de síndrome de Cushing (hematomas, pele fina, estrias abdominais vermelhas/roxas, miopatia proximal, distribuição específica de gordura, por exemplo, bolsas de gordura supraclaviculares e dorsais, além de obesidade central). No entanto, muitos pacientes com síndrome de Cushing comprovada, bioquímica e cirurgicamente, não são grosseiramente remetentes à síndrome como o são pacientes sob uso de altas doses de esteroides ou como ilustrados em antigos livros de medicina; eles geralmente apresentam sobrepeso, em vez de obesidade, mas com histórico de ganho de peso recente e inesperado e alteração da distribuição de gordura, para a região central.

A avaliação de cortisol livre urinário (CLU) é frequentemente utilizada como teste de rastreio de primeira linha para a síndrome de Cushing. Este possui a vantagem de ser um teste simples, mas as desvantagens de que o diagnóstico pode ser perdido se a coleta de urina não for completa e de elevações falso-positivas do cortisol urinário livre na obesidade e doenças estressantes.

Muitos médicos utilizam, portanto, alguma forma do teste de supressão com baixa dose de dexametasona como seu teste de primeira linha.

Teste de supressão com baixa dose de dexametasona. Administra-se 0,5 mg de dexametasona a cada 6 horas, durante 48 horas, com início às 9h e com o cortisol plasmático avaliado às 9h no fim do teste. A resposta normal do cortisol plasmático é menor que 1,8 µg/dL (e indetectável na maioria dos indivíduos normais). Muitos consideram este teste muito complexo – mas envolve somente uma amostra de sangue e uma prescrição, e os pacientes podem seguir o protocolo de administração facilmente, como um paciente ambulatorial, se lhe for fornecida uma simples folha de informação. É sensível e muito mais específico que um teste *overnight* e é o teste de rastreio preferido dos autores.

Teste de supressão com dexametasona *overnight*. Administra-se 1 mg de dexametasona às 23h e avalia-se o cortisol plasmático às 9h. A supressão do cortisol a menos que 1,8 µg/dL é normal, sem dúvidas, e é o teste preferido de muitos médicos, dada sua simplicidade e sensibilidade, embora possua uma taxa de falso-positivo mais alta que um teste formal de 48h.

Cortisol salivar 23h. Este teste tem aumentado sua popularidade para diagnóstico da síndrome de Cushing, em particular nos EUA. Em indivíduos normais, a concentração de cortisol plasmático é baixa à noite, durante o descanso ou sono, ao passo que, na síndrome de Cushing, o ritmo circadiano está reduzido ou ausente. Utilizam-se níveis de cortisol plasmático durante o sono noturno menores que 3,6 µg/dL para excluir a síndrome de Cushing, mas os aspectos práticos do regime de internação e a disponibilidade de recursos humanos pouco especializados significa que este teste é pouco realizado no Reino Unido. Dados mais recentes sugerem que um valor maior que 7,5 µg/dL, na vigília, pode ter especificidade maior e a coleta de amostras é mais fácil, em comparação a quando o paciente está dormindo. A amostra salivar pode ser coletada pelo paciente em casa e o cortisol salivar 23h tem se mostrado um teste útil de rastreamento, embora o valor de corte preciso dependa do intervalo de referência local, e o ensaio ainda não esteja amplamente disponível na prática clínica.

Outros testes. Todos os testes diagnósticos e para diagnóstico diferencial estão sujeitos a resultados falso-positivos e falso-negativos. Quando o resultado dos testes de rastreamento de primeira linha não coincide com os achados clínicos, ou quando há dúvidas, outros testes podem ser realizados: repetição das medidas de CLU para estabelecer a presença ou ausência da “síndrome de Cushing cíclica”; uma avaliação formal, “com ritmo circadiano”, do cortisol plasmático se o paciente estiver internado; um teste de tolerância à insulina (TTI) para demonstrar a supressão da resposta de cortisol ao estresse, que é tipicamente observado na síndrome de Cushing. O teste de estimulação com desmopressina, em que os pacientes com doença de Cushing pituitária tipicamente apresentam uma resposta, mas não os indivíduos normais, não é mais suficientemente útil para a prática de rotina clínica.

Neste estágio, exige-se o parecer de um centro terciário especializado. Não se aconselha o rastreamento das adrenais ou pituitária até que o diagnóstico de síndrome de Cushing esteja claramente estabelecido, pois “incidentalomas” da pituitária e das adrenais são comuns e podem levar a um diagnóstico inapropriado.

Uma vez diagnosticada a síndrome de Cushing, a avaliação de ACTH plasmático pode rapidamente distinguir as causas adrenais primárias da síndrome de Cushing dependente de ACTH. Essas podem ser confirmadas pela TC ou RNM das adrenais, mas o diagnóstico diferencial da última permanece um problema clínico desafiador (Fig. 18.6).

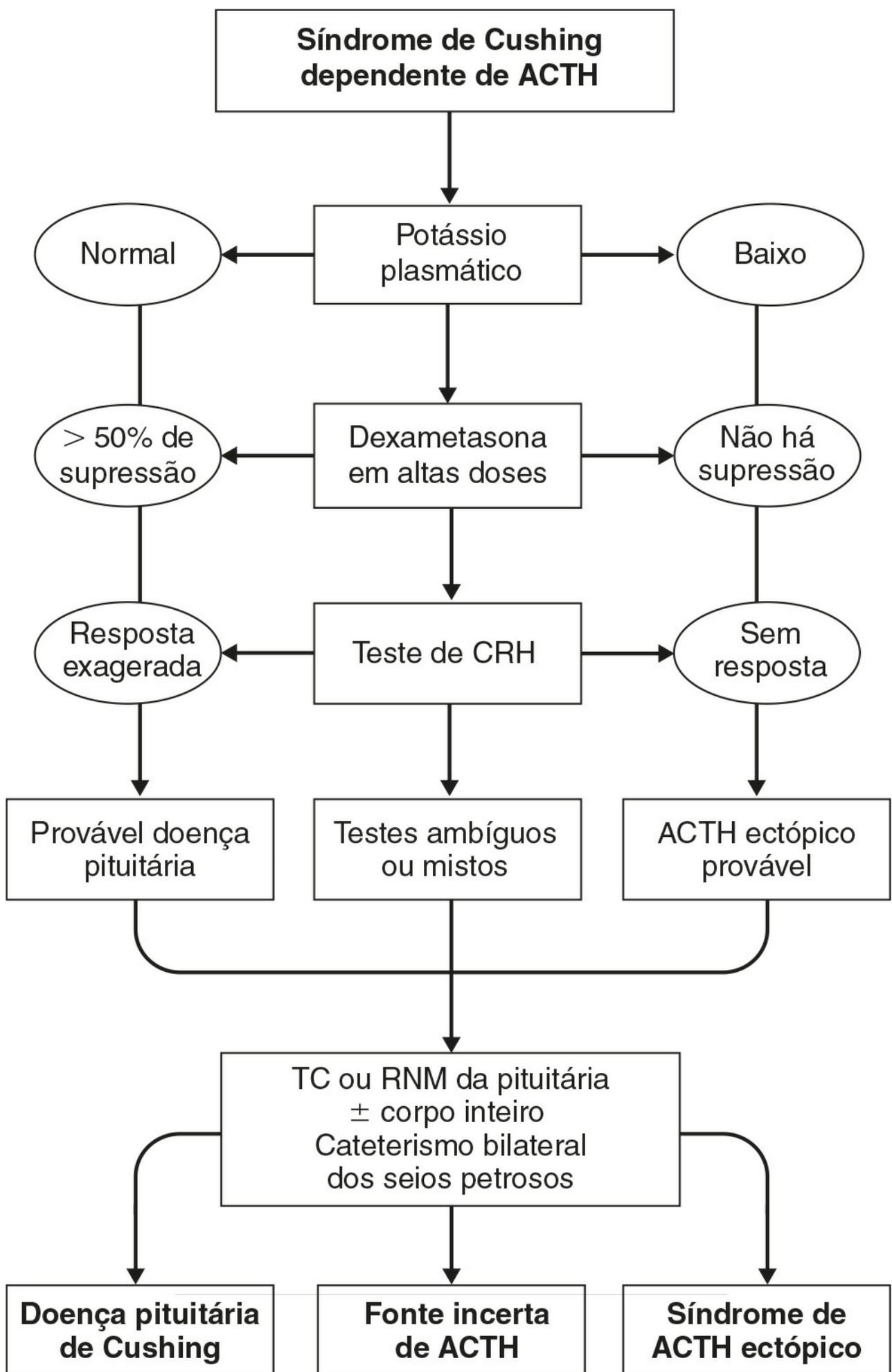


FIGURA 18.6 ■ Estratégia para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing dependente de ACTH.

Contexto clínico da síndrome de Cushing dependente de ACHT

A síndrome de Cushing dependente do hormônio adrenocorticotrófico pode ser decorrente da doença de Cushing pituitária, geralmente associada ao microadenoma corticotrófico, ou à secreção ectópica de ACTH (e de forma mais rara à secreção de CRH) por uma variedade de tumores em outros lugares.

A fonte mais comum de secreção ectópica de ACTH é o carcinoma de células pequenas do brônquio. Neste caso, a apresentação clínica é rápida e, com frequência, com sintomas diretamente relacionados ao tumor primário. Embora as concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol possam ser extremamente altas, estes pacientes raramente são cushingoides, mas podem ter pigmentação (decorrente do ACTH), miopatia proximal e alcalose hipocalêmica. Estes pacientes raramente apresentam dificuldade de diagnóstico.

Em contraste, outros tumores neuroendócrinos benignos também podem secretar ACTH, em particular, os tumores carcinoides dos pulmões (o mais comum), mediastino e outros lugares; tumores endócrinos pancreáticos; carcinomas medulares da tireoide e, mais raro, os feocromocitomas. Tais tumores são pequenos, crescem devagar e são clinicamente ocultos, e estes pacientes podem apresentar a típica síndrome de Cushing, indistinguível da observada na doença dependente de pituitária. Estes casos representam 10-15% da síndrome de Cushing dependente de ACTH. Os testes bioquímicos são de extrema importância na diferenciação entre estes tumores e a doença de Cushing pituitária, pois os tumores podem ter poucos milímetros de diâmetro e, assim, são difíceis de serem localizados clinicamente ou por técnicas de imagem convencionais.

Cortisol plasmático e concentrações de ACTH

Na doença pituitária, os níveis de ACTH são, geralmente, menores que 100pg/mL, mas valores mais altos (de até 400 pg/mL) podem ser frequentes. Enquanto o nível de ACTH plasmático (maior que 100pg/mL) e, portanto, o cortisol plasmático, são mais altos na secreção ectópica oculta de ACTH do que na doença pituitária, há sobreposição dos valores, que geralmente encontram-se dentro do intervalo observado na síndrome de Cushing.

No passado, utilizava-se a cromatografia de ACTH plasmático para identificar precursores de ACTH de alto peso molecular, que são frequentemente secretados de maneira ectópica por tumores, mas também por tumores pituitários. A complexidade destas técnicas não os tornou disponíveis, embora ensaios imunométricos específicos para ACTH possam, algumas vezes, fornecer informação equivalente.

Teste de supressão com alta dose de dexametasona

O teste de supressão com altas doses de dexametasona foi descrito em 1960, a fim de diferenciar as causas pituitárias das adrenais na síndrome de Cushing. Embora seja amplamente empregado nesse papel, o teste permanece útil na diferenciação da secreção ectópica oculta de ACTH.

Diversos protocolos de dosagem foram descritos, mas os autores preferem o original, com o qual há maior experiência. Administra-se a dexametasona por via oral, 2 mg a cada 6 horas, exatamente, por 48, com início às 9h. Avalia-se o cortisol plasmático às 9h (nível basal) e após 24h e 48h de tratamento. A ‘supressão significativa’ é arbitrariamente definida como uma queda de 50%, ou abaixo do valor basal, no nível de cortisol plasmático.

Utilizando estes critérios, em torno de 80% de pacientes com síndrome de Cushing, mas apenas 10% de pacientes com secreção ectópica oculta de ACTH, apresentam supressão significativa do cortisol plasmático. Essa diferenciação está longe de ser absoluta, mas como a doença pituitária é mais comum, isso favorece a doença pituitária em torno 70:1, ao passo que pacientes que não apresentam nenhuma supressão têm igual probabilidade de possuir uma fonte pituitária ou ectópica.

Teste do hormônio liberador de corticotrofina

Seguindo o isolamento e a síntese do CRH de 41 aminoácidos, o teste do CRH (Apêndice 18.1, p. 379) ganhou um importante papel no diagnóstico diferencial da síndrome Cushing dependente de ACTH.

Após a administração de CRH (no Reino Unido, utiliza-se CRF-41 humano, mas nos EUA, CRF-41 ovino, em ambos os casos 100 µg i.v.), a maioria dos pacientes com doença de Cushing pituitária apresentam elevação dos níveis de ACTH plasmático e, portanto, de cortisol (definido como um aumento de 25% em relação ao basal). Em torno de 80% dos pacientes com doença pituitária, a elevação do cortisol plasmático é “exagerada”, isto é, acima do valor de pico observado em indivíduos normais. É de interesse e importância prática ter ciência que os pacientes que não conseguem a supressão com altas doses de dexametasona apresentam uma resposta de cortisol ao CRH. Em contraste, uma resposta significativa de cortisol ao CRH na secreção ectópica de ACTH é extremamente rara e limitada a um ou dois casos isolados, registrados na literatura mundial.

Outros testes

A alcalose hipocalêmica permanece uma importante dica sobre a presença de secreção ectópica de ACTH, pois mais de 90% destes pacientes apresentam hipocalcemia, comparados a apenas 10% de pacientes com doença de Cushing pituitária.

No contexto do ACTH ectópico, os tumores também secretam outros hormônios peptídicos, assim, um ou mais marcadores de tumor podem estar presentes no sangue destes pacientes. Portanto, na prática dos autores, em pacientes com testes incertos, realizar um rastreamento plasmático para marcadores de tumor incluindo a calcitonina, a gonadotrofina coriônica humana (hCG), α -fetoproteína, antígeno carcinoembriônico (CEA) e “hormônios intestinais”, qualquer um destes pode, eventualmente, ser positivo.

Coleta de amostra do seio petroso para ACTH

Pode-se observar, com a discussão acima, que não há teste totalmente confiável para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing dependente de ACTH. Por esta razão, desenvolveram-se técnicas para avaliar diretamente a fonte de secreção de ACTH por meio de amostragem bilateral simultânea do seio petroso inferior (SPI) para ACTH após a estimulação com CRH.

Ambas as veias femorais recebem um cateter que deve atingir os seios petrosos inferiores respectivos, que drenam o sangue do seio cavernoso e da glândula pineal. O paciente deve ser parcialmente heparinizado antes da fixação final dos cateteres para evitar o risco de uma trombose venosa afetar o cérebro, o que é raro de acontecer. A estimativa sanguínea de ACTH é obtida simultaneamente dos dois lados e de uma veia periférica, em intervalos de tempos antes e após o bólus intravenoso de CRH. É o hábito dos autores administrar TRH (200 μ g), ao mesmo tempo, para avaliar a secreção central de TSH e PRL para confirmar a equivalência de localização dos cateteres, pois, de acordo com sua experiência, a amostragem desigual é frequente, apesar do bom desempenho dos radiologistas.

Após um procedimento com sucesso técnico, a vasta maioria dos pacientes (praticamente todos) com doença de Cushing pituitária apresenta um gradiente de concentração de ACTH central:periférico maior que 2:1 no basal ou maior que 3:1 após o CRH, o que diagnostica a doença pituitária. Pode-se observar, ainda, significativa lateralização da secreção de ACTH, o que pode guiar o cirurgião e aumentar a taxa de cura cirúrgica. Os autores realizam o cateterismo bilateral simultâneo dos seios petrosos em quase todos os pacientes com doença de Cushing dependente de ACTH, sem um tumor ectópico óbvio ou macroadenoma pituitário, como parte do trabalho de rotina para o diagnóstico diferencial; outros reservam o teste para situações em que outros testes são contraditórios. A relativa complexidade da técnica indica, no entanto, que esta deve ser restrita a centros com experiência em seu uso.

A amostragem venosa para ACTH de diversas partes do corpo, usando um cateter nas veias centrais, também pode fornecer informação úteis, eventualmente, em especial quando direcionada a uma lesão suspeita detectada por TC, RNM ou tomografia por emissão de pósitron (PET).

Exames de imagem

Embora os exames de imagem tenham um importante papel no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing, é importante interpretar os resultados bioquímicos, pois os exames de imagem podem ser enganosos. É frequente a realização da RNM da pituitária na doença de Cushing pituitária, e pode ser anormal em 10% dos indivíduos normais (e, portanto, em pacientes com ACTH ectópico). Em alguns pacientes, quando há grande suspeita de secreção ectópica de ACTH com base nos testes bioquímicos, uma TC detalhada de tórax e abdome pode ser necessária. Na [Figura 18.6](#), resume-se uma estratégia apropriada de diagnóstico.

Descrição da conduta

O tratamento de primeira linha da doença de Cushing é, atualmente, a adenomectomia seletiva com a cirurgia transesfenoidal, que resulta em cura em aproximadamente 75% dos casos, variando de grupos para grupos e com os critérios bioquímicos utilizados para diagnosticar a “cura” (a seguir). As alternativas anteriores de adrenalectomia bilateral ou irradiação pituitária são reservadas para pacientes que não são curados pela cirurgia pituitária.

A terapia médica também é uma possibilidade para a doença de Cushing de todos os tipos, mas é reservada para a preparação pré-operatória ou em pacientes em quem a cirurgia não funcionou ou é impossível. Entre as drogas comumente usadas estão a metirapona e o cetoconazol. O objetivo da terapia é manter a média das concentrações de cortisol circulante entre 5,4 e 10,9 μ g/dL, mas deve-se tomar cuidado para garantir que o ensaio de cortisol utilizado não tenha reações cruzadas com os precursores após o bloqueio da síntese de cortisol induzido por drogas (11-desoxicortisol, no caso da metirapona).

Reavaliação após cirurgia pituitária

Assim como na acromegalia, a definição de “cura” após a cirurgia transesfenoidal, para a doença de Cushing, ainda é uma área com muitas controvérsias. Muitos grupos que relataram sucesso com esse tipo de cirurgia falharam em definir seus critérios para “cura”, e alguns parecem ser avaliados somente pela remissão clínica ou pelo retorno dos níveis de CLU para o intervalo de referência.

Após uma cirurgia pituitária de sucesso, a maioria dos pacientes apresenta insuficiência adrenal, pois o eixo hipotálamo-pituitária está completamente suprimido pela hipercortisolemia duradoura. Para se ter certeza da “cura”, os níveis de cortisol às 9h, sem a terapia de reposição, na reavaliação pré-operatória, deve estar abaixo do normal, ou seja, menor que 3,6 µg/dL (alguns autores insistem em concentrações indetectáveis). Outros autores sugerem que uma concentração menor que 5 µg/dL, no contexto da melhora clínica, sugere remissão. Eventualmente, pode ocorrer uma remissão atrasada, embora níveis basais maiores que 5 µg/dL após seis semanas da cirurgia pituitária indiquem que é necessário tratamento complementar. Em casos de dúvida, deve-se realizar um teste de supressão com baixas doses de dexametasona por 48h (0,5 mg, por via oral, a cada seis horas precisamente, por 48h, com início às 9h); indivíduos normais suprimem o cortisol plasmático coletado às 9h para valores indetectáveis (menores que 0,9 µg/dL no laboratório dos autores) ao final deste teste, e não conseguir apresentar tal remissão completa indica que há uma doença residual, embora moderada em muitos casos.

Pacientes com doença de Cushing em remissão requerem terapia de reposição de glicocorticoides por vários meses e até anos. Para avaliar a possibilidade de retirada dos esteroides, deve-se avaliar o cortisol coletado às 9h periodicamente, omitindo a dose de reposição da manhã e a da noite do dia anterior. Quando os níveis de cortisol se elevam acima de 3,6 µg/dL, a dose de reposição pode ser reduzida lentamente, com monitoramento constante das concentrações de cortisol e realização do teste da tetracosactida ou teste de tolerância à insulina (TTI) quando a reposição tiver sido totalmente retirada. Pacientes que tiveram a terapia de reposição removida com sucesso devem fazer acompanhamento periódico, com avaliação dos níveis de CLU e/ou teste de supressão com baixas doses de dexametasona a fim de detectar evidências precoces de recidiva.

Adenomas secretores de hormônio estimulador da tireoide

Os adenomas pituitários secretores de hormônio estimulador da tireoide (TSHomas) são raros, mas casos ocasionais serão encontrados na maioria dos laboratórios. Os pacientes apresentam tireotoxicose clínica e bioquímica moderada com leve elevação plasmática ou inapropriadamente “normal” de TSH.

O diagnóstico diferencial de um paciente com T4 livre elevado e TSH plasmático normal ou elevado deve incluir a resistência ao hormônio tireoidiano (THR) e ensaio de interferência. Embora apenas os pacientes com TSHomas devessem apresentar hipertireoidismo clínico, é difícil distinguir os TSHomas da THR ou do ensaio de interferência somente com os aspectos clínicos, por isso são necessários outros testes. Pacientes com TRH apresentam elevação de TSH após a injeção de TRH, enquanto observa-se uma baixa resposta com o TSHoma, auxiliando no diagnóstico diferencial. A subunidade α (do TSH) também pode ser avaliada por alguns laboratórios e, geralmente, encontra-se elevada com um TSHoma, mas não com a THR. A análise do gene do receptor de hormônio tireoidiano (ou simplesmente medindo a função tireoidiana em membros da família) pode determinar o diagnóstico da THR. A avaliação da globulina ligante de hormônio sexual (SHBG) é útil no diagnóstico diferencial porque a SHBG tende a estar normal na resistência ao hormônio tireoidiano e elevada no TSHoma, devido ao aumento de SHBG produzida pelo fígado em resposta à tireotoxicose.

O tratamento do TSHoma é realizado com a terapia com análogo da somatostatina e/ou cirurgia pituitária, com ou sem irradiação pituitária e tratamento com carbimazol.

Adenomas secretores de gonadotrofina

Adenomas da pituitária secretores de gonadotrofina, que sejam clinicamente funcionais, são muito raros. Nos homens, esses se apresentam com elevação da testosterona plasmática, normalmente com aumento dos testículos, na presença de níveis de LH e FSH “normais” ou elevados. Nas mulheres, a doença pode mimetizar a falência ovariana prematura, com amenorreia e gonadotrofinas elevadas. No entanto, é de interesse teórico a observação experimental de que a maioria dos chamados adenomas pituitários não funcionais são capazes de sintetizar e secretar LH, FSH ou sua subunidade α *in vitro*, mas não se conhece sua significância.

ESTADOS DE DEFICIÊNCIA HIPOTALÂMICA E PITUITÁRIA

Doenças que podem levar ao hipopituitarismo generalizado

Adenomas pituitários não funcionais

Os adenomas pituitários que não resultam em síndromes de hipersecreção são descritos como adenomas pituitários não funcionais. Como mencionado anteriormente, estes podem ser capazes de sintetizar LH e FSH e, eventualmente, outros hormônios pituitários, em quantidades subclínicas. Tais pacientes apresentam os sinais e sintomas do hipopituitarismo ou outros sinais de aumento do tumor pituitário, principalmente perda de campo visual. O tratamento se dá pela cirurgia pituitária, seguida de irradiação, se necessário. Embora esses adenomas não apresentem dramática redução de tamanho com o tratamento com agonista dopaminérgico, evidências recentes sugerem que estas drogas podem reduzir o risco de recorrência após uma cirurgia de sucesso (ou durante a observação conservadora com tumores menores).

Outros tumores pituitários e parassellares

Os craniofaringiomas, derivados de remanescentes da bolsa de Rathke, são outro tipo comum de tumor pituitário primário. Estes geralmente se desenvolvem na infância com pouco crescimento, hipopituitarismo e sinais de aumento da pituitária, mas também pode acontecer, pela primeira vez, na vida adulta. Eventualmente, a pituitária também pode ser um alvo de metástase de tumores malignos de outros lugares do corpo; além dos sinais normais de tumor pituitário, a dor de cabeça severa é um sintoma frequente.

Diversos outros tumores também podem causar sintomas e sinais de tumor pituitário ou hipotalâmico, inclusive germinomas hipotalâmicos, meningiomas, gliomas do nervo óptico e outros, cordomas, hamartomas e tumores pineais.

Doenças inflamatórias e doenças de etiologia desconhecida

As doenças inflamatórias envolvendo o eixo hipotálamo-pituitária são raras e apresentam um padrão incomum de hipopituitarismo, além de diabetes insípido. A sarcoidose pode causar tumores granulomatosos na pituitária e hipotálamo, com ou sem evidência de outra doença; a avaliação da concentração plasmática da enzima conversora de angiotensina pode, portanto, ser útil no diagnóstico de massas pituitárias inexplicadas. Outras doenças granulomatosas podem-se apresentar da mesma maneira, inclusive tuberculose e histiocitose X.

A hipofisite linfocítica é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida, mas possivelmente autoimune; ela ocorre com mais frequência durante a gravidez ou no puerpério, mas pode ocorrer em outras situações e é menos frequente nos homens. A hipofisite granulomatosa faz parte do mesmo espectro de doença. A fibrose pituitária idiopática é raramente observada e pode estar associada a outras síndromes de fibrose. Todas essas doenças podem resultar em hipopituitarismo ou sinais de um tumor pituitário.

Outras doenças

A síndrome de Sheehan é o hipopituitarismo devido a um infarto pituitário secundário à hemorragia pós-parto maciça e geralmente leva à insuficiência da lactação e amenorreia no puerpério. Com a moderna conduta obstétrica, novos casos devem ser raros, mas algumas pacientes continuam a apresentar mais tardiamente, geralmente com histórico de amenorreia desde o nascimento do último filho, ocorrido algumas vezes 30 a 40 anos antes. Nestes casos, o diagnóstico dessas pacientes se dá geralmente por uma doença intercorrente.

A apoplexia pituitária é causada por hemorragia ou infarto da pituitária, geralmente associada a um adenoma pituitário não diagnosticado. Os pacientes podem apresentar dores de cabeça, perda visual, sintomas de hipopituitarismo e, algumas vezes, meningismo, devido à presença de sangue no espaço subaracnóideo; com frequência, o diagnóstico de trabalho inicial é meningite ou hemorragia subaracnóidea. A descompressão cirúrgica é frequentemente necessária. Uma lesão na cabeça, em especial quando associada a fraturas de crânio através da fossa pituitária, também pode estar associada ao hipopituitarismo, inclusive diabetes insípido. O hipopituitarismo também pode ser parte de uma síndrome maior em doenças congênitas do desenvolvimento, como a displasia septo-óptica.

Finalmente, muitos pacientes com hipopituitarismo isolado e generalizado possuem a doença “idiopática”, sem lesão aparente na TC. Isto provavelmente representa a falência seletiva dos neurônios hipotalâmicos que secretam importantes hormônios de liberação. A origem pode ser autoimune, pelo menos em alguns destes casos, mas fazem-se necessárias mais pesquisas para definir sua etiologia exata.

Deficiência de hormônio do crescimento

A deficiência de hormônio do crescimento geralmente ocorre no contexto de outras doenças pituitárias discutidas anteriormente. No entanto, a deficiência idiopática isolada de GH é relativamente comum e resulta em baixa estatura e pouco crescimento na infância. A característica mais importante na conduta durante a infância é a avaliação precisa do crescimento e da velocidade de crescimento, geralmente seguida pela avaliação da reserva de GH se o crescimento está diminuindo a partir

do terceiro percentil em gráficos padrão. O tratamento da deficiência de GH estabelecida é com GH humano biossintético (somatropina).

No entanto, existem muitas outras causas de baixa estatura na ausência da deficiência de GH. Estas incluem o hipotireoidismo, doença renal crônica, mal absorção, Doença de Crohn e outras doenças inflamatórias (as quais podem ser assintomáticas), asma, doença cardíaca congênita, síndrome de Turner e outras doenças congênitas, além da baixa estatura familiar. As investigações laboratoriais obviamente têm um grande papel na exclusão de várias destas possibilidades.

A insensibilidade ao hormônio do crescimento primária (síndrome de Laron) é uma rara causa congênita de baixa estatura severa, causada por ausência ou mutação do receptor de GH. As concentrações de GH circulante são altas e não suprimíveis, na presença de baixos ou ausentes níveis de IGF-1 circulante. A terapia com IGF-1 recombinante é possível.

A deficiência de hormônio do crescimento em adultos foi inicialmente considerada insignificante. Entretanto, muitos estudos recentes mostraram que o tratamento, destes adultos, com somatropina pode melhorar a qualidade de vida, diminuir a gordura corporal e aumentar a densidade óssea e massa muscular e força. No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a terapia de reposição sob circunstâncias estritamente definidas.

Deficiência de gonadotrofina

A deficiência de gonadotrofina pode-se apresentar ao nascimento, resultando em um homem pouco virilizado, insuficiência do desenvolvimento puberal ou perda da função gonadal previamente normal. A deficiência de gonadotrofina isolada pode ser idiopática, mas, algumas vezes, é familiar e associada à anosmia (síndrome de Kallmann) e fissuras dos lábios ou palato.

O tratamento da deficiência de gonadotrofina se dá com esteroides gonadais relevantes, testosterona ou estrógeno, administrados por via oral, injeção, implante ou por via transdérmica. Se a fertilidade é um objetivo, é necessário um regime complexo envolvendo a terapia com gonadotrofina ou administração subcutânea pulsátil de GnRH.

A deficiência de gonadotrofina é diagnosticada pela combinação de baixas concentrações plasmáticas de esteroide gonadal com concentrações baixas ou inapropriadamente “normais” de LH e FSH. No entanto, diversas outras doenças também podem produzir este padrão bioquímico na ausência de deficiência de gonadotrofina orgânica, em particular nas mulheres (Fig. 18.7).

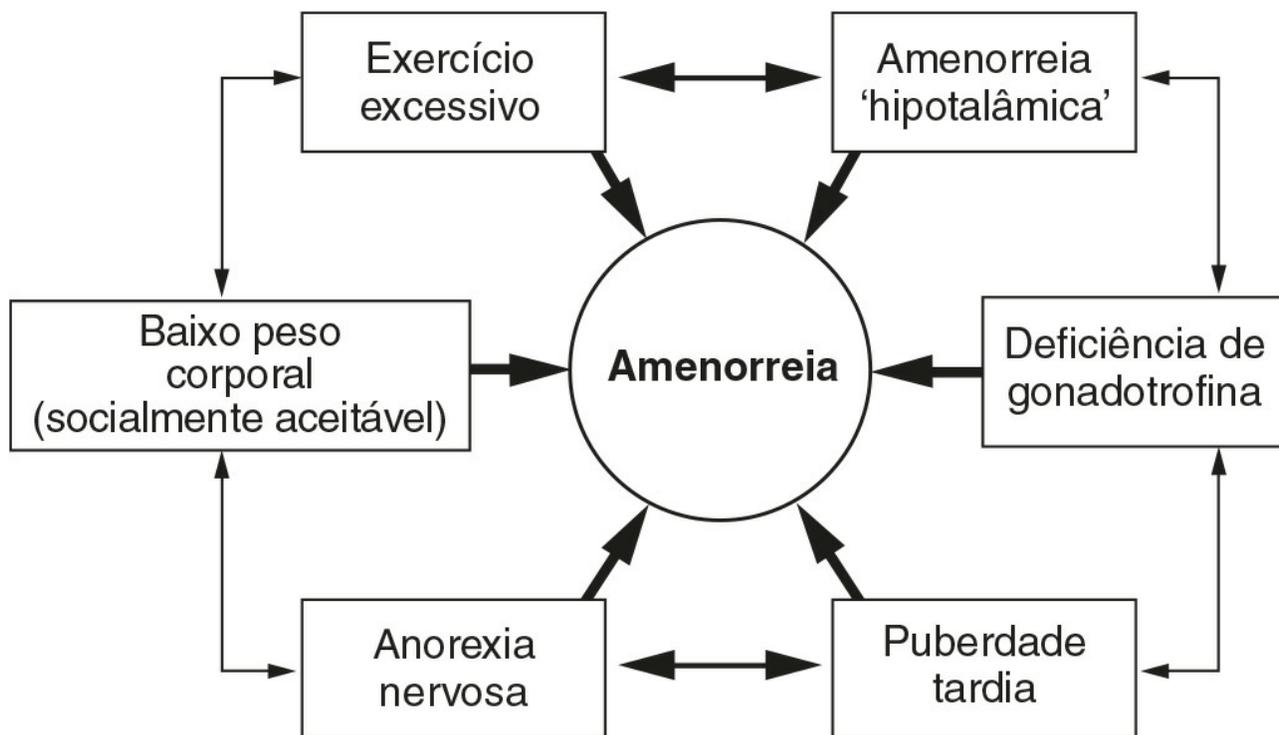


FIGURA 18.7 ■ Condições inter-relacionadas que causam amenorreia e o quadro clínico de baixos níveis de estradiol sem elevação de gonadotrofinas.

Interpretação de concentrações incertas de testosterona

É comum o dilema clínico e bioquímico na interpretação de um resultado isolado de testosterona que é próximo ou abaixo do menor valor do intervalo de referência (entre 7,5 e 12 nmol/L, ou 215 e 345 ng/dL), com gonadotrofinas normais, na presença de sintomas que indicariam hipogonadismo (p. ex., baixa libido ou disfunção erétil). O desafio é diferenciar a deficiência de gonadotrofina de artefatos ou de resultados normais, porém fora do padrão, dos efeitos do envelhecimento, obesidade e resistência à insulina ou outras doenças.

Uma das razões mais comuns para este padrão é a coleta de sangue no período da tarde ou anoitecer, pois as concentrações de testosterona possuem um ritmo circadiano significativo. Portanto, a primeira abordagem é repetir a coleta às 9h, juntamente com a avaliação de PRL (pois a hiperprolactinemia pode suprimir LH/FSH e causar esse quadro). Se for confirmado o baixo nível de testosterona, então é essencial que se avalie a função pituitária basal remanescente (veja anteriormente); a avaliação de SHBG e o cálculo da testosterona biodisponível pode também auxiliar, embora a testosterona total pareça ser uma medida igualmente efetiva em todos os casos incertos (Morris et al. em *Leitura complementar*). Indica-se, ainda, a ressonância magnética da pituitária para excluir uma lesão estrutural.

Entretanto, mesmo após essas avaliações, pode restar alguém com um resultado de testosterona baixo ou incerto e sem outra evidência bioquímica ou radiológica de doença pituitária. Nesta situação, a controvérsia permanece: a testosterona diminui lentamente com o envelhecimento e alguns pesquisadores (e muitas indústrias farmacêuticas) defendem a reposição de testosterona para homens com níveis incertos de testosterona e uma ampla variedade de sintomas específicos e não específicos de problemas de saúde, enquanto outros defendem que isso representa o padrão normal de envelhecimento e não requer tratamento. Aguardam-se, ainda, resultados de estudos de longo prazo para responder a essa questão. Também foram descritas baixas concentrações de testosterona em pacientes com doença cardíaca, com melhora da saúde geral e função cardíaca com a reposição, mas esses dados ainda são preliminares.

Puberdade tardia

Crianças no período pré-puberal têm baixas ou indetectáveis concentrações de testosterona ou estradiol, com concentrações de gonadotrofinas variando de baixas a normais. Na ausência de uma lesão pituitária demonstrável ou outras deficiências pituitárias, é impossível diferenciar bioquimicamente a deficiência isolada de gonadotrofinas, que se apresenta com falência do desenvolvimento sexual, da puberdade tardia constitucional, a única diferença é que o primeiro não se resolve com o tempo.

O atraso constitucional do crescimento e puberdade ([Cap. 21](#)) resulta em um problema combinado de baixa estatura e puberdade tardia, mimetizando as deficiências de GH e gonadotrofina associadas. Tais pacientes, geralmente homens, crescem pouco em sua adolescência, com altura abaixo do terceiro percentil e com sinais mínimos, ou nenhum, de desenvolvimento puberal. A etiologia é desconhecida, mas é comum o histórico familiar, e a maioria dos pacientes entra na puberdade tardia com um surto de crescimento para atingir a estatura adulta normal. A reserva de hormônio do crescimento, avaliada por testes dinâmicos padrão, geralmente está normal. O tratamento, se necessário, é com baixas doses de esteroides gonadais apropriados para avançar lentamente na puberdade e iniciar um impulso de crescimento normal.

Amenorreia hipotalâmica

Como ilustrado na [Figura 18.7](#), diversas doenças nas mulheres podem levar à amenorreia associada à bioquímica basal da deficiência de gonadotrofina.

A amenorreia relacionada ao peso ocorre com frequência quando o peso corporal diminui abaixo do intervalo saudável normal para altura (IMC entre 18,5 e 25 kg/m²). A anorexia nervosa é um exemplo extremo, quase sempre associado a amenorreia e à regressão de características sexuais secundárias, mas a dieta para atingir um peso de “magreza socialmente aceitável”, também pode induzir amenorreia. O ganho de peso para um peso normal geralmente restaura a menstruação, mas as chances de recomeço de ciclos regulares são menores que 10% para um IMC menor que 18 kg/m² e apenas 50% para um IMC baixo-normal de 20kg/m². O baixo peso corporal também é uma importante causa de puberdade tardia em ambos os sexos.

Uma grande proporção de atletas competitivos de padrão internacional desenvolve amenorreia relacionada ao exercício devido aos regimes de treinos intensivos. Os atletas não competitivos que praticam exercício excessivo também podem desenvolver amenorreia ou puberdade tardia, geralmente exacerbada pelo baixo peso corporal. A incidência de amenorreia está diretamente relacionada à quantidade de exercício realizada e, se o exercício é descontinuado por qualquer razão, incluindo lesão, a menstruação retorna.

Cita-se o estresse psicológico como uma causa de amenorreia, por exemplo em meninas estudantes que iniciaram na universidade ou que estejam passando por exames. A “amenorreia hipotalâmica” é um termo descritivo utilizado para o caso destes pacientes e para outras causas de amenorreia com baixos níveis de estradiol e gonadotrofinas sem causa identificável, em quem a deficiência de gonadotrofina é improvável.

Não existe uma maneira absoluta de diferenciar estas causas de amenorreia hipotalâmica da deficiência de gonadotrofina, exceto por sua reversibilidade. Se a doença é moderada (p. ex., peso limítrofe), o teste do clomifeno (ver anteriormente) pode fechar o diagnóstico ao induzir um aumento de gonadotrofinas e subsequente menstruação, mas a ausência de resposta ao clomifeno também pode ocorrer se a doença for severa.

Se a causa da amenorreia não pode ser revertida, utiliza-se a terapia de reposição de estrógeno para prevenir efeitos de longo prazo da deficiência de estrógeno.

Outras deficiências isoladas da pituitária anterior

A deficiência de ACTH isolada raramente ocorre e somente pode ser diagnosticada pela avaliação completa da função pituitária. As adrenais podem ser avaliadas tanto por um resultado de baixo ACTH plasmático, antes da terapia de reposição, ou por um teste longo da tetracosactida. Uma proporção desses pacientes apresenta resposta de ACTH e cortisol ao teste de CRH, indicando que há um prejuízo na secreção hipotalâmica de CRH, porém, isso é de maior interesse acadêmico.

A deficiência de TSH também é uma rara ocorrência.

Diabetes insípido

A deficiência de vasopressina é raramente encontrada na doença pituitária primária, a menos que tratada cirurgicamente, pois a vasopressina é sintetizada por corpos celulares do hipotálamo e não é controlada pelo sistema venoso portal. Portanto, o diabetes insípido é o sintoma mais incomum do adenoma pituitário e sua presença sugere que a lesão pode ser tanto um craniofaringioma quanto outro tipo mais raro de tumor ou doença inflamatória.

O DI central isolado pode ocorrer de maneira espontânea. Sua etiologia é desconhecida; alguns casos podem ser devidos à autoimunidade hipotalâmica ou ser familiar, iniciando-se na infância e associado a mutações no gene vasopressina-neurofina-2. O diabetes insípido é discutido no [Capítulo 4](#).

DOENÇA ADRENAL

Características clínicas da doença de Addison

A doença de Addison implica em insuficiência adrenal primária: é rara, com incidência de 3 a 4 por milhão por ano e a prevalência geral é de 40 a 60 por milhão. A doença envolve a destruição das adrenais inteiras, causada mais comumente, nos dias de hoje, pela falência adrenal autoimune; na época de Addison, a tuberculose das adrenais também era uma causa comum e permanece como uma causa eventual, nos dias de hoje, como o são outras infiltrações e tumores envolvendo a adrenal.

Na ausência de outra doença estressante aguda, os sintomas da doença de Addison são vagos e inespecíficos, incluindo cansaço, perda de peso, anorexia, depressão, dores abdominais, náuseas e vômitos e outros tipos de dor. A elevação nos níveis de ACTH plasmático, causado pela perda de *feedback*, resulta em aumento da pigmentação, classicamente em vincos palmares, cicatrizes, áreas de pressão e mucosa bucal, mas que, muitas vezes, aparece como simplesmente um “bronzeado” e é ignorada. Pacientes que não estão dispostos podem apresentar bioquímica normal, a não ser que se avalie a concentração de cortisol plasmático.

Durante uma doença intercorrente aguda, inclusive infecção, trauma ou cirurgia, mas em especial aquelas com vômitos e diarreia ou outras causas de perda de fluidos, o paciente não diagnosticado ou não tratado pode ficar muito mal. As características da “crise Addisoniana” incluem desidratação, hipotensão, hipoglicemia e um quadro bioquímico típico de hiponatremia, hipercalcemia e concentrações plasmáticas de ureia e creatinina levemente elevadas; se não tratada, pode evoluir para colapso circulatório e morte. O tratamento é uma emergência médica e envolve esteroides intravenosos (hidrocortisona 100 mg i.v. imediatamente, repetida a cada seis horas), salina a 0,9% e 5% de dextrose em casos de hipoglicemia. Idealmente, a concentração plasmática de cortisol deve ser avaliada na amostra coletada antes do tratamento com esteroide; esta, sozinha, pode ser o diagnóstico se estiver baixa em face da doença severa.

É comum que os pacientes tenham um histórico pessoal ou familiar de outras doenças autoimunes, incluindo o vitiligo, hipotireoidismo primário, hipoparatiroidismo, falência ovariana prematura, anemia perniciosa e, ocasionalmente, doença inflamatória intestinal. Deve-se sempre avaliar, de forma aguda e após a reposição com esteroides, o hemograma completo, o cálcio e função tireoidiana (pois o hipoadrenalismo não tratado também está associado à hipercalcemia, elevação de TSH com baixos níveis de T4 livre e macrocitose, todos os quais podem ser resolvidos com a reposição adequada de esteroides).

Hiperplasia adrenal congênita

Uma mutação genética que resulta em deficiência de uma enzima envolvida na biossíntese de esteroides ([Fig. 18.4](#)) causa a incapacidade de secretar cortisol circulante adequado, concentrações elevadas de ACTH e estimulação adrenal devido à perda de *feedback* e, portanto, aumento dos precursores de esteroides anteriores à enzima defeituosa. Essas condições são

descritas como hiperplasia adrenal congênita (pois a adrenal aumenta em tamanho sob estimulação de ACTH) e estão resumidas na tabela 18.1. Dos subtipos, a deficiência de 21-hidroxilase é a mais comum.

O diagnóstico é feito no período neonatal, no contexto de genitália ambígua nas meninas, ou evidência de hipoadrenalismo agudo (incluindo uma “crise de perda de sais” neonatal), mas, às vezes, é tardia e raramente ocorre durante ou depois da puberdade, na chamada deficiência de 21-hidroxilase de início tardio. O diagnóstico bioquímico envolve a comprovação de concentrações elevadas de precursores de esteroides no plasma (17 α -hidroxiprogesterona, no caso da deficiência de 21-hidroxilase) ou na urina, por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (GC-MS). Em formas comuns da doença, as concentrações de andrógeno adrenal também se encontram elevadas (sulfato de dehidroepiandrosterona, DHEAS), androstenediona, testosterona), que causa a virilização das mulheres, mas a deficiência de 17 α -hidroxilase, mais rara, previne a síntese de andrógeno e cortisol, e causa um fenótipo feminino em indivíduos do sexo masculino, bem como hipertensão decorrente da elevada produção de mineralocorticoides.

O tratamento é com a reposição de esteroides. Diversos regimes (hidrocortisona, prednisolona e dexametasona) são usados, sem fortes evidências de qual é o melhor; a reposição com fludrocortisona também é necessária em casos com perda de sais. Na deficiência de 21-hidroxilase, o tratamento pode ser monitorado bioquimicamente pela avaliação da 17 α -hidroxiprogesterona (baixas concentrações indicam excesso de tratamento) e dos andrógenos adrenais (altas concentrações indicam falta de tratamento). Na infância, avalia-se o sucesso do tratamento pelo acompanhamento clínico do crescimento e da puberdade, em um serviço especialista em endocrinologia pediátrica.

Avaliação de incidentalomas adrenais

O crescente uso de TC e RNM do abdômen na clínica médica revelou que pequenas lesões consistentes com adenomas na adrenal são muito comuns. Tais lesões descobertas incidentalmente são descritas como “incidentalomas” e requerem investigação apropriada a fim de excluir a possibilidade de malignidade e de secreção excessiva de hormônios. O risco de malignidade pode ser avaliado com relação aos aspectos radiológicos: evidência de invasão dos tecidos adjacentes, calcificação e heterogeneidade e o conteúdo lipídico da lesão, que, se for alto, aumenta a probabilidade de o adenoma ser benigno. No entanto, o risco de malignidade também pode ser avaliado com base no tamanho, sendo que a maioria das autoridades aconselham remoção de lesões com diâmetro maior que 4 cm. Na ausência de características clínicas óbvias da síndrome de Cushing, no entanto, a exclusão de uma lesão funcional se dá, principalmente, por testes bioquímicos e envolve a exclusão do feocromocitoma (pela avaliação de catecolaminas na urina), da síndrome de Conn (p. 782) e da secreção de excesso de cortisol subclínica, com um teste de supressão de 48h com baixas doses de dexametasona. A maioria dos médicos aconselha a excisão de uma lesão funcional, ao passo que lesões não funcionais com diâmetro menor que 4 cm são conduzidas de maneira conservadora. Há controvérsias sobre a significância da “síndrome de Cushing” subclínica, que descreve a supressão incompleta da dexametasona na ausência de sintomas puramente cushingoides. Alguns grupos acreditam que isso aumenta o risco cardiovascular, enquanto outros acreditam ser um desvio estatístico de indivíduos normais.

MONITORAMENTO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO PITUITÁRIA E ADRENAL

Com frequência, solicita-se um bioquímico clínico para monitorar a adequação da terapia de reposição hormonal na doença pituitária. Esta avaliação é imprecisa e pode, por exemplo, levar a excesso de reposição com hormônios adrenais ou tireoidianos em resposta à indisposição não relatada, vaga.

Não há consenso com relação à maneira mais apropriada de se monitorar a reposição de glicocorticoides e é difícil validar qualquer uma das abordagens. Para um paciente fazendo uso de hidrocortisona (que é o cortisol), os autores avaliam o cortisol plasmático às 9h (tendo tomado a dose da manhã ao amanhecer), às 12h30min (imediatamente antes da dose do almoço) e às 17h30min (antes da dose do anoitecer) e realizam uma avaliação de 24h de CLU, com início e término com a dose da manhã. O objetivo da terapia é, assim, atingir os níveis de CLU de 24h, dentro do intervalo normal, o cortisol 9h, dentro de sua faixa normal (para evitar superdosagem), e o cortisol de 12h30min e 17h30min não menor que 1,8 μ g/dL (idealmente, não menor que 3,6 μ g/dL, a fim de se evitar subdosagem). Usando estes critérios, a maioria dos pacientes requer hidrocortisona três vezes ao dia, sendo 10 mg ao amanhecer, 5 a 10 mg no horário de almoço e 5 mg no anoitecer, o que é consistente com as estimativas atuais das taxas normais de secreção do cortisol. Avaliações aleatórias de cortisol plasmático, durante a terapia de reposição, têm pouco ou nenhum valor.

Na insuficiência adrenal primária, é necessária também a reposição com mineralocorticoides, e a adequação do tratamento pode ser avaliada bioquimicamente pela avaliação da renina plasmática (que está elevada em pacientes não tratados e deve estar normal sob a reposição com fludrocortisona). Como o sistema renina-angiotensina está intacto em pacientes com doença pituitária, a reposição com fludrocortisona com monitoração da renina plasmática não é necessária.

O objetivo da reposição com levotiroxina no hipopituitarismo deve ser alcançar a concentração plasmática de T4 livre no meio ou na terceira parte do intervalo normal. As avaliações de TSH são, claramente, inúteis neste contexto, e um erro comum é a redução da dose de tiroxina por causa da conclusão errônea de que um baixo TSH indica excesso de reposição.

A avaliação bioquímica da reposição de esteroides gonadais apresenta maiores dificuldades. Em homens sob uso de preparações de éster de testosterona, a testosterona plasmática pode ser avaliada alguns dias após uma injeção e antes da próxima dose, para garantir que as concentrações adequadas foram atingidas. A avaliação de testosterona plasmática também é útil em pacientes fazendo uso de preparações transdérmicas ou mucoadesivas de testosterona. Em pacientes sob tratamento com undecanoato de testosterona por via oral, no entanto, há conversão preferencial de testosterona a diidrotestosterona, e as concentrações plasmáticas de testosterona total ficam abaixo do normal, apesar da adequada terapia de reposição. Nas mulheres, a melhor abordagem é o uso do endométrio como um bioensaio natural, *in vivo*, para estrógeno e o objetivo é alcançar menstruações regulares. É possível medir o estradiol plasmático em pacientes que recebem reposição com estradiol por via oral ou transdérmica, mas outras preparações orais de estrógenos sintéticos modificados ou equinos não podem ser monitorados bioquimicamente.

A terapia de reposição com desmopressina pode ser monitorada pela avaliação da osmolalidade plasmática, com o objetivo de manter sua normalidade e evitar desidratação ou sobrecarga de fluidos. Os pacientes devem ser instruídos a proceder à diurese antes de cada dose do tratamento.

Pacientes com hipopituitarismo e com insuficiência adrenal primária necessitam de informação apropriada e educação sobre a natureza de sua terapia de reposição e, em particular, sobre a necessidade de aumentar a reposição com hormônios esteroides em casos de doenças intercorrentes. Eles devem ser aconselhados a carregar um “cartão de esteroide” ou pulseira de alerta e garantir que todos os médicos e dentistas que os tratam estejam cientes de sua condição e da necessidade de aumentar o tratamento durante o estresse.

CONCLUSÃO

Nas últimas décadas do século XX, a neuroendocrinologia clínica se revolucionou com a introdução de novos ensaios confiáveis para os hormônios relevantes da pituitária e das adrenais. A relação entre o endocrinologista e o bioquímico clínico deve permanecer próxima, pois as investigações bioquímicas a serem realizadas dependem da avaliação clínica do paciente e o tratamento que este receberá também depende dos resultados bioquímicos obtidos. Neste capítulo, espera-se que tenha sido estabelecida uma estrutura lógica para que essa relação seja harmoniosa.

Leitura complementar

- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and complications of Cushing’s syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593–602.
- Baylis PH. Diabetes insipidus. *J R Coll Physicians Lond* 1998;32:108–11.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing’s syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2454–62.
- Clark PM, Neylon I, Raggatt PR et al. Defining the normal cortisol response to the short Synacthen test: implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:287–92.
- Dickstein G. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis testing: nothing is sacred and caution in interpretation is needed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:15–6.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. Acromegaly Consensus Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3141–8.
- Lindholm J. The insulin hypoglycaemia test for the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:282–6.
- Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P et al. editors. *Williams’ textbook of endocrinology*. 12th ed Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
- Morris PD, Malkin CJ, Channer KS et al. A mathematical comparison of techniques to predict biologically available testosterone in a cohort of 1072 men. *Eur J Endocrinol* 2004;151:241–9.
- National Institute for Health and Care Excellence. Growth hormone deficiency (adults) – human growth hormone (Technology Appraisal No. 64): <http://www.nice.org.uk/pa/age.aspx?o=83406>; [Accessed October 2013].
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526–40.
- Pekic S, Popovic V. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. In: Ho K, editor. *Growth hormone related diseases and therapy. A molecular and physiological perspective for the clinician*. New York: Humana Press; 2011.

APÊNDICE 18.1 PROTOCOLOS DOS TESTES

Avaliação da função pituitária basal

Coleta-se uma amostra de sangue basal às 9h para a avaliação de:

- cortisol
- T4 livre
- TSH
- testosterona (homens) ou estradiol (mulheres)

- LH, FSH
- prolactina
- IGF-1, em casos de doença pituitária comprovada (mas não como um simples teste de rastreamento)
- osmolalidade^a

^aUrina aleatória simultânea para osmolalidade.

(^aA avaliação da função da pituitária posterior somente é necessária se indicada pelo quadro clínico.)

Teste de tolerância à insulina

Indicações: avaliação da reserva de ACTH/cortisol e GH. *Contraindicações:* doença cardíaca isquêmica, epilepsia ou crises de ausência inexplicadas, hipoadrenalismo severo duradouro.

Precauções: a eletrocardiografia deve estar normal, o cortisol basal de 9h deve estar acima de 3,6 µg/dL. T4 livre deve estar normal.

Procedimento: jejum a partir de meia-noite, cânula i.v., insulina solúvel, 0,15 U/kg i.v. às 9h. Observe e registre sinais de hipoglicemia. Esta deve ser revertida com dextrose i.v. somente se for severa ou prolongada ou com prejuízo ou perda total da consciência ou convulsões.

Amostras: sangue para glicose, cortisol, GH em 0, 30, 45, 60, 90 e 120 min.

Interpretação: a glicemia deve ficar abaixo de 39,6 mg/dL para alcançar um estresse hipoglicêmico adequado. Se esta não for alcançada, as deficiências de cortisol ou GH não podem ser diagnosticadas. O hipotireoidismo não tratado também pode fornecer resultados subnormais.

Tradicionalmente, define-se uma resposta normal com a elevação do cortisol plasmático a um pico maior ou igual a 19,9µg/dL (mas veja os complementos no texto (p. 362) sobre os intervalos normais) e uma elevação de GH plasmático a mais ou igual a 7 ng/mL (a maioria dos indivíduos normais têm elevação a um pico acima de 15 ng/mL). A “deficiência de GH severa” é arbitrariamente definida com um pico de GH menor que 3 ng/mL.

Pacientes que apresentam uma resposta normal de cortisol podem suportar uma cirurgia maior sem a reposição de esteroides. Pacientes com respostas entre 14,5 e 18,1 µg/dL podem não precisar de terapia de reposição regular, mas necessitam de resguarda em casos de doenças maiores ou cirurgia. Todos os outros pacientes com respostas subnormais necessitam de reposição com hidrocortisona.

Crianças com idade óssea menor que 12 anos e pico de GH menor que 6,7 ng/mL geralmente se beneficiam com a terapia de GH.

Teste da tetracosactida (ACTH sintético)

Indicação: teste de rastreio para insuficiência adrenocortical, inclusive de ACTH.

Procedimento: tetracosactida 250 µg i.v. ou i.m. Cortisol plasmático antes e após 30 min.

Interpretação: cortisol plasmático maior ou igual a 21,7 µg/dL aos 30 min está altamente correlacionado com uma resposta normal de ACTH à hipoglicemia e integridade do eixo pituitária-adrenal. No entanto, as respostas normais variam com o sexo e entre os ensaios de cortisol utilizados – portanto, deve-se utilizar um intervalo normal apropriado para a metodologia do ensaio (p. 362).

Respostas maiores que 21,7 µg/dL podem ser consideradas normais para quase todos os ensaios e circunstâncias. Podem-se considerar ambíguos os picos de resposta de cortisol entre 14,5 e 21,7 µg/dL – eles requerem que o paciente seja instruído de maneira adequada e pode ser necessária a confirmação com um ITT formal (se não houver contra-indicações).

Teste de privação de água

Indicações: diagnóstico da deficiência de vasopressina.

Procedimento: se há suspeita de DI moderado, o paciente não deve ingerir líquidos a partir da meia-noite do dia anterior (permite-se alimentos sólidos). Se o DI severo for provável, deve-se permitir a ingestão de líquidos e de um café da manhã leve antes do teste.

Inicie o teste às 9h ou mais cedo, se possível. Avalie a osmolalidade plasmática e urinária basais e a cada uma hora até o final do teste (após 8h ou quando atingir as osmolalidades diagnósticas). Registre todos os volumes de urina.

As osmolalidades devem ser avaliadas prospectivamente ao longo do teste. Se não for possível, o paciente deve se pesar a cada 2h e, se o peso corporal diminuir mais que 3%, providencie a osmolalidade plasmática urgentemente.

Quando alcançar as osmolalidades diagnósticas de DI, administre 2 µg de desmopressina i.m., permita a ingestão livre de líquidos e avalie a osmolalidade urinária por 2h, a cada uma hora.

Interpretação: diagnostica-se o diabetes insípido com a elevação da osmolalidade plasmática acima de 300 mmol/kg, sem concentração apropriada da osmolalidade urinária (a mais que 600 mmol/kg). A concentração adequada da urina após a desmopressina indica DI central e a falta de concentração indica DI nefrogênica.

A concentração da urina maior que 600 mmol/kg mostra uma secreção normal de vasopressina, na presença de osmolalidade plasmática normal (entre 280 e 295 mmol/kg).

A concentração urinária normal ao custo da elevação da osmolalidade plasmática (acima de 295 mmol/kg) não é uma resposta estritamente normal e pode indicar DI moderada ou outros defeitos súbitos de sede, osmorregulação ou secreção de vasopressina. Podem ser necessárias investigações complementares.

A incapacidade de concentrar a osmolalidade plasmática ou urinária ao final do teste não fornece diagnóstico, mas geralmente representa a polidipsia primária. Tais pacientes começam o teste com a urina muito diluída e o plasma, diluído, resultado da sobrecarga de fluidos. Se for clinicamente indicado, é necessário maior tempo de privação de água para fazer o diagnóstico.

Teste de tolerância à glicose para diagnóstico de acromegalia

Procedimento: jejum a partir da meia-noite, cânula i.v., 75g de glicose no tempo 0.

Amostra: glicose sanguínea e GH plasmático em 0, 30, 60, 90, 120 e 150 min.

Resposta normal: hormônio do crescimento é suprimido a abaixo de 1ng/mL após a glicose em indivíduos normais.

Interpretação: a incapacidade de suprimir completamente o hormônio do crescimento após a glicose é um forte indicativo de acromegalia, mesmo que ocorra uma queda substancial.

Teste de CRH

Indicações: diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing e da deficiência isolada de ACTH.

Procedimento: cânula i.v., CRF-41 humano, 100 µg às 9h.

Notas: na América do Norte, é comum administrar CRH no entardecer em vez de o fazer pela manhã. O CRF-41 ovino era utilizado, mas não está mais disponível no Reino Unido. Muitos pacientes relatam vermelhidão facial após o CRH, mas não há outros efeitos colaterais.

Amostras: cortisol plasmático e ACTH em -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min.

Resposta normal: o cortisol plasmático se eleva em torno de 25% ou mais em relação à concentração basal. O pico de resposta ao hCRF-41, em indivíduos normais, é menor que 21,7 µg/dL (menor que 29 µg/dL com CRF-41 ovino).

Interpretação: pacientes com doença de Cushing apresentam resposta normal ou exagerada ao CRH. Pacientes com tumores secretores de ACTH ectópico e tumores adrenais não apresentam resposta (veja no texto).

As respostas na deficiência de ACTH ainda precisam ser definidas, mas a resposta de ACTH plasmático implica em deficiência hipotalâmica de CRH. Pacientes com depressão apresentam resposta normal de cortisol, mas reduzida de ACTH. Pacientes obesos apresentam resposta de cortisol atenuada.

* Nota da Revisão Científica: os valores clínicos tiveram suas unidades convertidas para o sistema nacional de acordo com as fórmulas a seguir: ACTH (pg/mL) 5 pmol/L / 0,2202; cortisol (µg/dL) 5 nmol/L / 27,59; GH (ng/mL) 5 mg/L / 1; insulina (mUI/mL) 5 pmol/L / 7,175; prolactina (ng/mL) 5 µg/L / 1; testosterona total (ng/dL) 5 nmol/L / 0,0347

Disfunção da tireoide

Colin M. Dayan • Onyebuchi E. Okosieme • Peter Taylor

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

FISIOLOGIA NORMAL DA TIREOIDE

A glândula tireoide

Ações biológicas dos hormônios da tireoide

Sínteses, armazenamento e secreção dos hormônios da tireoide

O iodo e a síntese de hormônios da tireoide

Transporte dos hormônios da tireoide na circulação sanguínea

Hipótese dos hormônios livre

A entrada dos hormônios tireoidianos nos tecidos

Deiodinação do hormônio da tireoide e regulação da produção de T3 extratireoidiana

Catabolismo dos hormônios tireoidianos

A ação nuclear dos hormônios tireoidianos

Controle da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos

Fatores extratireoidianos que podem afetar a função da tireoide

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DA TIREOIDE

Avaliação clínica do estado da tireoide

Testes *in vitro* da atividade tireoidiana e do estado do eixo pituitária-tireoide

Avaliação do hormônio estimulador da tireoide

Medidas de T4 e T3 livres

Métodos para mensurar hormônios tireoidianos livres

Validade dos métodos comerciais para análise de hormônios livres

Nomenclatura dos testes que avaliam a concentração de hormônios tireoidianos livres

T3 e T4 totais

O uso seletivo de métodos de função tireoidiana

Interpretação dos resultados dos testes de função tireoidiana

Situações comuns onde os resultados de TSH podem ser falsos

Intervalo dos valores de referência e alterações significativas

Testes falsos

Autoanticorpos a antígenos tireoidianos

Imagens da tireoide

HIPERTIREOIDISMO

Características clínicas

Causas do hipertireoidismo

Hipertireoidismo ou doença não tireoidiana?

HIPOTIREOIDISMO

Características clínicas

Causas do hipotireoidismo

Tratamento do hipotireoidismo

TIREOIDITE

Tireoidite produzindo hipertireoidismo

Hipotireoidismo resultante da tireoidite de Hashimoto

Outras formas de tireoidite

Hipotireoidismo e período pós-parto

NEOPLASIA

Diagnóstico

Tratamento

Marcadores tumorais

SÍNDROME DE RESISTÊNCIA AOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

TRIAGEM

INTRODUÇÃO

Os hormônios da tireoide são essenciais para o desenvolvimento normal, crescimento e metabolismo e sua produção é finalmente regulada através do eixo hipotálamo-pituitária tireoide. Patologias da tireoide são comuns, particularmente em mulheres, com uma prevalência de 3-5%. Com exceção da deficiência de iodo, a qual afeta milhões de pessoas no mundo, desordens que afetam diretamente a glândula tireoide são a maior causa de disfunção tireoidiana. A patologia da pituitária e o uso de certos fármacos que alteram, assim, a síntese dos hormônios da tireoide ou o seu metabolismo também podem levar à disfunção da tireoide. Qualquer doença severa pode produzir anormalidades nos resultados de testes que avaliam a função da tireoide quando a doença do paciente melhora. Uma vez diagnosticada, a doença da tireoide é geralmente de fácil tratamento, com excelente resultado a longo prazo para a maioria dos pacientes. Este capítulo apresenta a fisiologia da tireoide e as vias de síntese e metabolismo dos hormônios tireoidianos. As investigações utilizadas no diagnóstico e tratamento de doenças da tireoide são descritos, juntamente com orientações sobre a sua interpretação. Os vários distúrbios da tireoide são descritos em conjunto com pontos de vista atuais sobre o seu tratamento.

FISIOLOGIA NORMAL DA TIREOIDE

A glândula tireoide

A glândula tireoide apresenta a coloração marrom-avermelhada e é formada pelos lobos esquerdo e direito, os quais estão ligadas por um istmo localizado na linha média, tipicamente, formando um “H” ou “U”. A glândula está localizada na parte anterior do pescoço e posterior aos músculos platisma, esternotireóideo e esternoióideo. O istmo fica logo abaixo da cartilagem cricoide e os lobos se estendem por cima da metade inferior da cartilagem da tireoide. A fâscia pré-traqueal reveste a glândula tireoide e a liga à traqueia e laringe. Isto explica por que a glândula tireoide se move para cima durante a deglutição.

A tireoide é um órgão altamente vascularizado com fluxo sanguíneo de aproximadamente 5mL/min/g de tecido (quase o dobro dos rins). É constituída por milhares de folículos, sendo que cada um forma um saco esferoide de células epiteliais (tireócitos), as quais estão em torno de um lúmen contendo coloide, o qual é principalmente constituído de tireoglobulina (Fig. 19.1). Células parafoliculares C, as quais secretam calcitonina, estão localizadas na região estromal interfolicular. A calcitonina será discutida no [Capítulo 6](#).

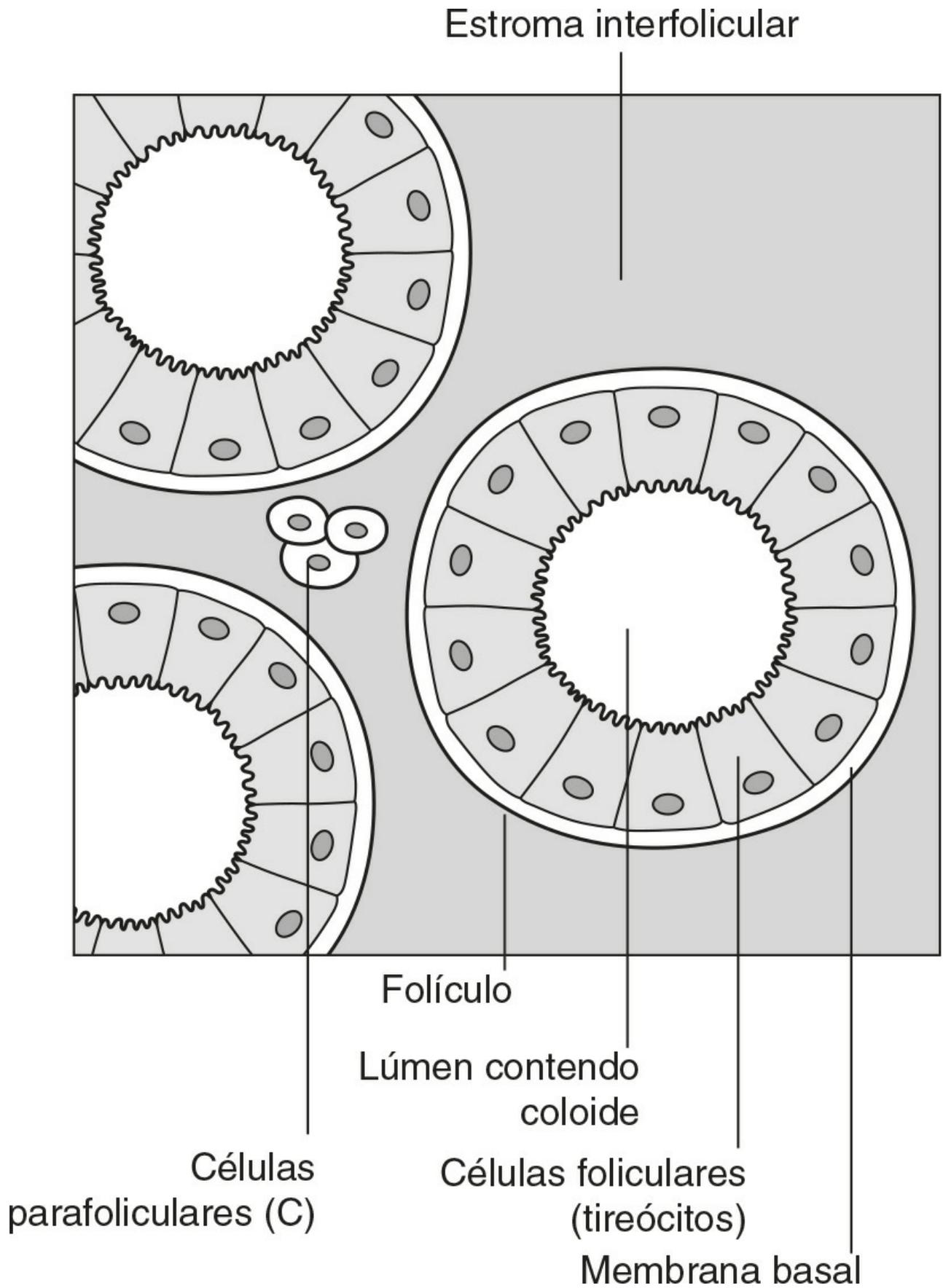
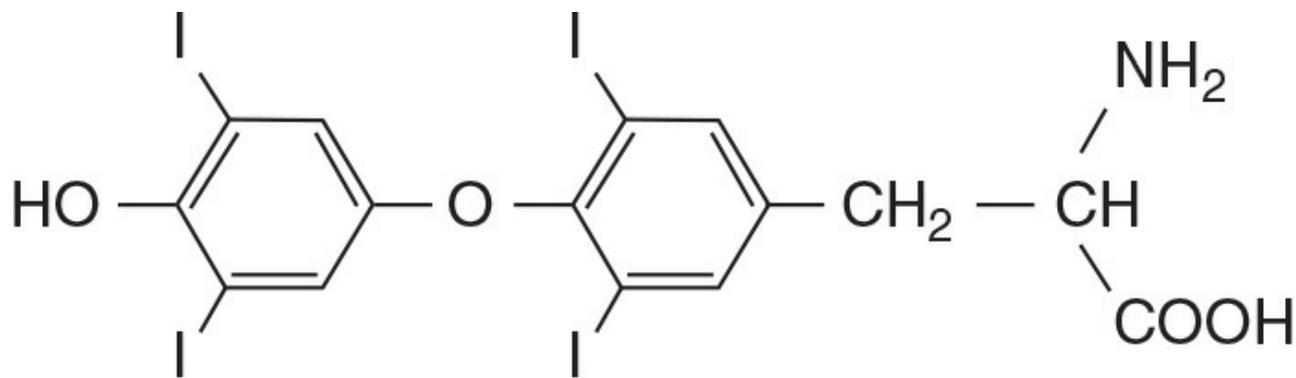


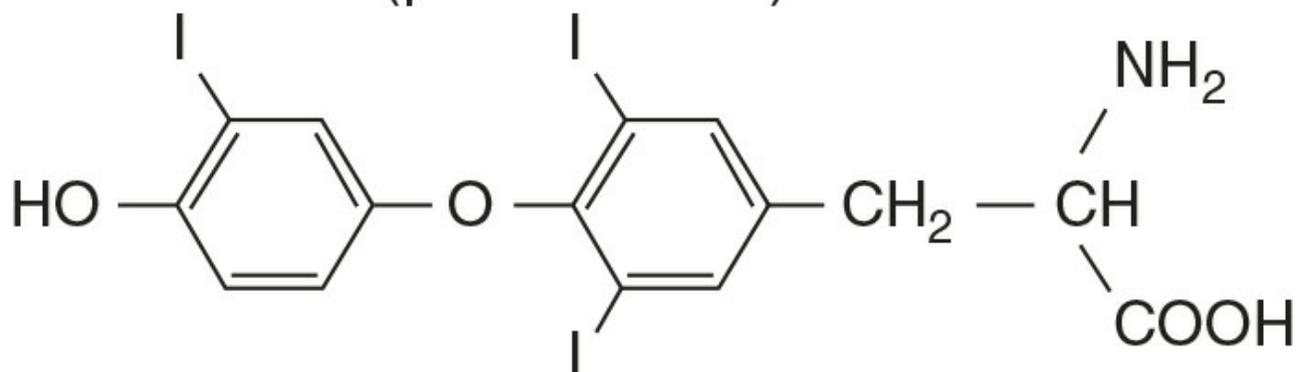
FIGURA 19.1 ■ Estrutura do folículo da tireoide.

Embriologicamente, a tireoide é derivada do chão da cavidade faríngea e migra a partir da base da língua para sua posição final no pescoço ao longo do ducto tireoglossal. Anormalidades no processo de migração celular levam ao desenvolvimento de glândulas ectópicas que podem não funcionar normalmente. Ocasionalmente a glândula está completamente ausente.

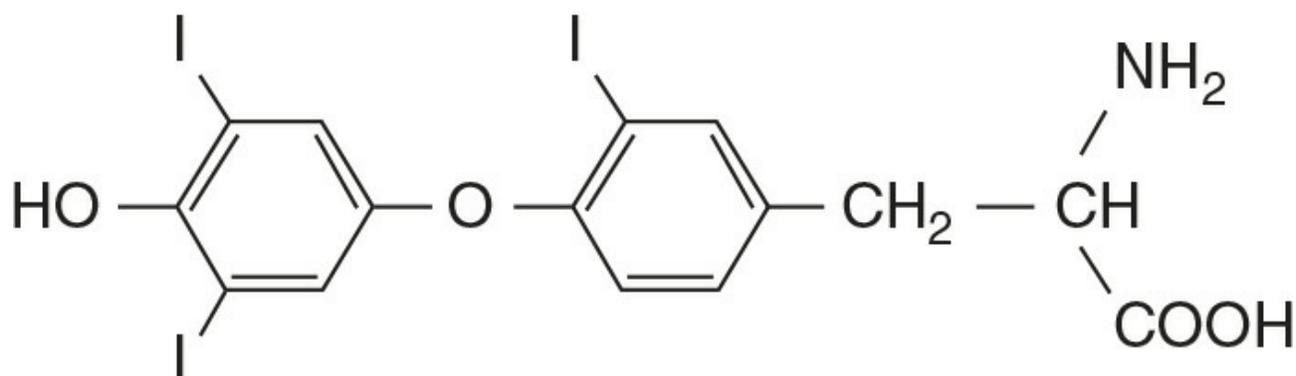
A função primária da glândula tireoide é sintetizar e secretar hormônios da tireoide (Fig. 19.2). Sob circunstâncias normais a glândula sintetiza aproximadamente 80µg (110 nmol) de tiroxina (T4) por dia e 6µg (10 nmol) de 3,5,3'-triiodotironina (T3).



Tireoxina (T4)
(pré-hormônio)



Tri-iodotironina (T3)
(ativa)



Tri-iodotironina
reversa (rT3)
(inativa)

FIGURA 19.2 ■ Estrutura das iodotironinas.

Ações biológicas dos hormônios da tireoide

Os hormônios da tireoide modulam vários eventos intracelulares, promovendo a diferenciação e o crescimento celular, sendo essenciais para o desenvolvimento fetal e neonatal.

Os hormônios da tireoide aumentam a fosforilação oxidativa mitocondrial e mantêm o transporte de aminoácidos e eletrólitos entre as células. Estimulam a termogênese e o consumo de oxigênio na maioria dos tecidos, com exceção do cérebro. Os hormônios da tireoide estimulam a síntese de proteínas, incluindo proteínas estruturais e enzimas. Também regulam todos os aspectos do metabolismo dos carboidratos, entre eles o aumento da gliconeogênese e da degradação da insulina. A tireotoxicose pode, portanto, levar à deteriorização do controle glicêmico no diabetes melito.

O estímulo do metabolismo dos lipídeos leva à queda da concentração do colesterol plasmático, pois sua degradação é muito maior que sua síntese. A reciclagem dos ossos é estimulada, sendo a reabsorção muito maior que a mineralização, aumentando a concentração plasmática de cálcio em alguns pacientes. De uma maneira geral, os efeitos dos hormônios da tireoide na reciclagem de qualquer substância dependerão dos seus efeitos na síntese e na degradação. A ação dos hormônios da tireoide aumenta a demanda por enzimas e vitaminas.

Interações complexas ocorrem com o sistema nervoso simpático e muitos dos sinais e sintomas do hipertireoidismo, incluindo palpitações, tremores e sudorese podem ser atribuídos a estas interações. Por exemplo, os hormônios da tireoide amplificam os efeitos do sistema adrenérgico através dos receptores adrenérgicos α_1 e β_3 e também são os principais determinantes da frequência de metabolismo basal (FMB). O aumento da frequência metabólica envolve a inibição da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) no hipotálamo. No entanto, os mecanismos responsáveis pelas interações entre os hormônios da tireoide e os neurônios do sistema nervoso simpático não foram completamente elucidados.

As alterações de muitos parâmetros bioquímicos produzidos por mudanças no funcionamento da tireoide não são suficientemente específicas ou de uma magnitude tão grande para serem usadas como testes de função da tireoide. Embora a associação possa ser suficientemente próxima e a determinação de uma anormalidade leve ao pedido de um teste para identificar uma doença da tireoide previamente insuspeita. Por exemplo, o hipotireoidismo é relativamente comum e uma causa facilmente tratada de aumento do colesterol; no entanto, os efeitos do hipotireoidismo subclínico sobre os lipídeos são modestos. Igualmente, isto pode ser útil (e evitar investigações desnecessárias) para antecipar estas alterações em causas de disfunção de tireoide conhecida e para esperar a sua normalização após o tratamento. Alguns exemplos estão listados no [Quadro 19.1](#).

QUADRO 19.1

Efeitos dos hormônios tireoidianos nos indicadores metabólicos

Parâmetros aumentados pelo hipertireoidismo

- Frequência metabólica basal
- Plasma
 - Cálcio
 - Globulina ligadora de hormônios sexuais
 - Enzima convertora de angiotensina
 - Enzimas hepáticas (fosfatase alcalina, aminotransferases, γ -glutamil transferase)
- Testes de tolerância a glicose podem mostrar grau de intolerância

Parâmetros aumentados pelo hipotireoidismo

- Plasma
 - Colesterol
 - Creatinina quinase (isoenzima CD-MM)
 - Creatinina
 - Globulina ligadora de tiroxina
 - Prolactina

Parâmetros diminuídos pelo hipotireoidismo

- Sódio plasmático

Sínteses, armazenamento e secreção dos hormônios da tireoide

A síntese de T4 e T3 ocorre a partir da tireoglobulina, uma glicoproteína com peso molecular de 660.000Da, que contém inúmeros resíduos de tirosil. A tireoglobulina é sintetizada pelos tireócitos e exportada para o lúmen do folículo, onde é armazenada. A incorporação do iodo na tireoglobulina requer peróxido de hidrogênio e a enzima tireoperoxidase (TPO), uma enzima que é sintetizada pelas células foliculares e transportada para a membrana apical. Os hormônios da tireoide são sintetizados na interface entre a membrana apical dos tireócitos e o coloide localizado dentro do lúmen do folículo.

O processo de síntese dos hormônios tireoidianos, armazenamento e secreção requer uma série de passos que são altamente regulados ([Fig. 19.3](#)):

- *Interceptação do iodeto.* O iodeto do plasma é ativamente transportado por um canal do tipo simporte sódio-iodeto situado na membrana basal dos tireócitos. Este processo permite que o iodeto seja transportado para dentro da célula

contra o gradiente de concentração. Na membrana apical da célula, a pendrina, um transportador relativamente não específico de ânions medeia o efluxo de iodeto. O simporte de sódio-iodeto é inibido competitivamente por ânions de um tamanho similar ao seu. O pertecnetato é também transportável e usado para captação de imagens radioativas da glândula. O perclorato é usado para bloquear a captação de iodeto, por exemplo, após exposição acidental de iodeto radioativo. Tiocianetos (achados em certos alimentos, p. ex. mandioca) também inibem competitivamente o canal de iodeto, mas não são captados pela glândula.

- *A oxidação do iodeto a iodo é catalisada pela enzima tioperoxidase.* A reação ocorre no lado luminal da membrana apical e requer TPO e H_2O_2 , o qual é gerado por uma flavoproteína dependente de cálcio situada na membrana apical chamada de DOUX.

Recentemente, as enzimas com atividade dupla de oxidase, DUOX1 e DUOX2, as quais contêm um domínio similar à peroxidase e outro domínio similar à NADPH oxidase, foram identificadas como produtoras de H_2O_2 . A translocação das enzimas DUOXs do retículo endoplasmático para membrana apical, onde a produção de H_2O_2 ocorre, requer fatores de maturação ou ativação (DUOX1 ou 2). Mutações nos genes da DUOX2 e DUOX1, que resultam na diminuição da produção de H_2O_2 , foram recentemente identificadas como causas do hipotireoidismo.

Halogenases removem o iodeto assim que ele é quebrado dentro da célula.

Fármacos antitireoidianos como o propiltiouracil e os mercaptoimidazóis (metimazol e carbimazol) exercem seus efeitos através da inibição da enzima TPO.

- *Incorporação de iodo nos resíduos de tirosil da tireoglobulina.* As moléculas de moniodotirosina e di-iodotirosina (MIT e DIT, respectivamente) são formadas pela ação da TPO, que catalisa a ligação covalente do iodo aos resíduos de tirosil presentes na molécula de tireoglobulina formando o MIT e após a incorporação de outra molécula de iodo, o DIT.
- *Interação de dois resíduos de tirosil na molécula de tireoglobulina.* Esta reação também é catalisada pela enzima TPO, formando T3 e T4 que permanecem ligados à tireoglobulina. Quando a quantidade de iodo é limitada, a proporção de T3 produzida a partir da tireoglobulina aumenta. A tireoglobulina iodada é armazenada no lúmen do folículo.
- *Internalização da tireoglobulina e secreção de T4 e T3.* O aumento da concentração plasmática do hormônio estimulador da tireoide (tireotrofina; TSH) aumenta a produção dos hormônios T3 e T4 que permanecem ligados à tireoglobulina. A tireoglobulina é internalizada por pinocitose, formando o pinossomo que se funde com o lisossomo onde ocorre a sua degradação proteolítica, o que leva à formação dos hormônios T3 e T4. As moléculas de MIT e DIT são deiodadas para que o iodo seja conservado.
- *Secreção dos hormônios T4 e T3 na circulação.* Este processo é provavelmente realizado por transportadores dos hormônios da tireoide localizados na membrana basal. O armazenamento de grandes quantidades de T4 e T3 que ainda estão incorporados na molécula de tireoglobulina permite a secreção destes hormônios mais rapidamente quando necessário.

O hormônio estimulador da tireoide parece estimular cada um dos processos citados anteriormente. Ele também controla a expressão de vários genes, incluindo a tireoglobulina, o canal simporte sódio-iodeto e a interleucina-8. O TSH também pode levar à hiperplasia e hipertrofia da tireoide.

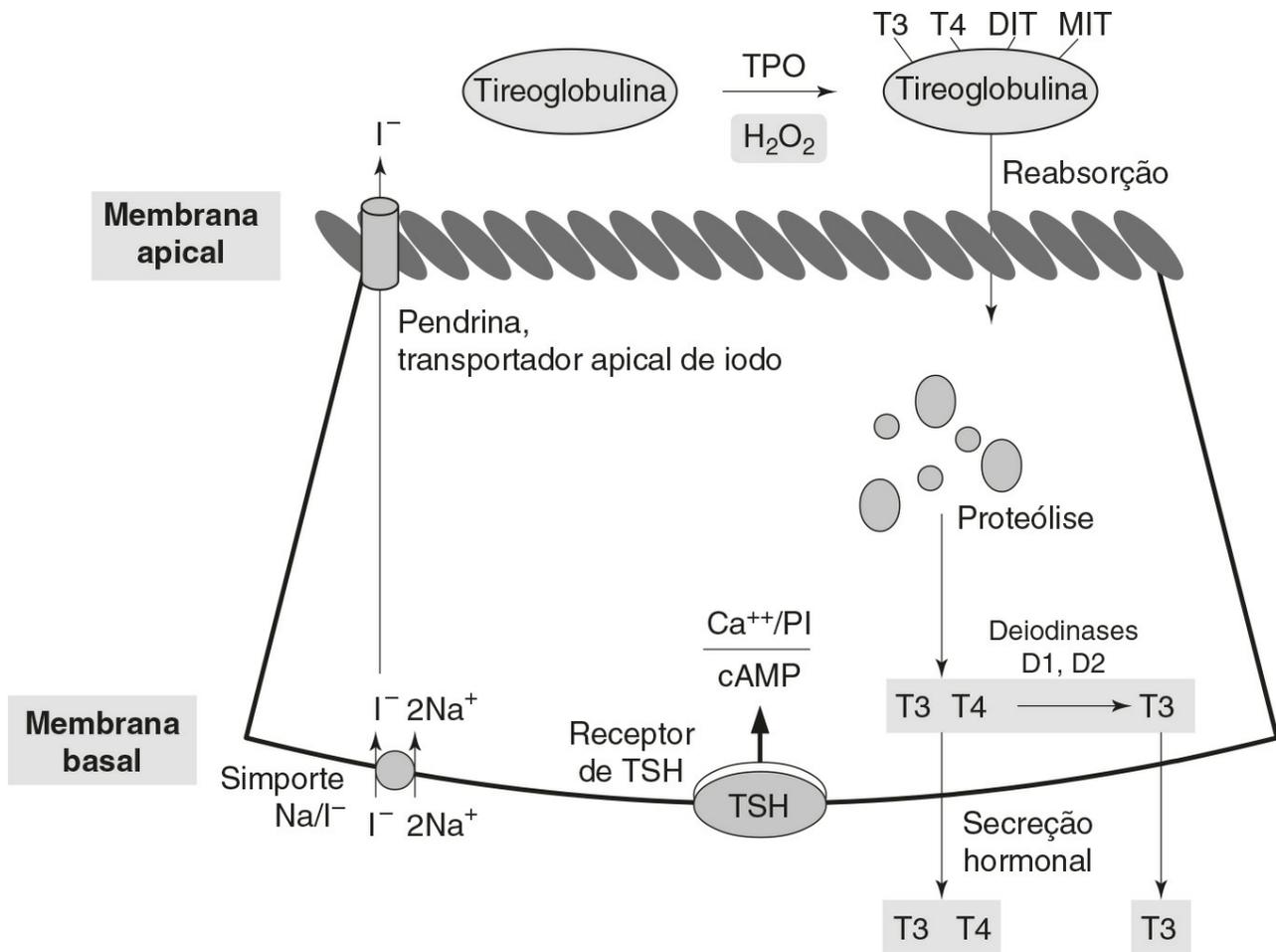


FIGURA 19.3 ■ Sítios de processos bioquímicos dentro das células foliculares (tireócitos).

O iodo e a síntese de hormônios da tireoide

A deficiência de iodo representa um grande problema de saúde pública para mais de dois bilhões de pessoas que vivem em áreas de deficiência, especialmente para 43 milhões nos quais a deficiência é severa o suficiente para causar dificuldades de aprendizagem. A ingestão diária recomendada de iodo é de $150\mu g$ para adultos, mas pode chegar a 250 durante a gravidez e amamentação. O iodo é obtido a partir da ingestão de frutos do mar, algas marinhas, laticínios, alguns vegetais (p. ex. soja e batatas) e sal iodado.

A alta ingestão de iodo pode induzir o hipotireoidismo, o bócio e algumas vezes hipertireoidismo (a seguir). Uma quantidade excessiva de iodo administrado em um período curto resulta em inibição aguda da secreção dos hormônios da tireoide. Também inibe a ativação da enzima adenilato ciclase em resposta ao TSH (a seguir) e a iodinação da molécula de tireoglobulina; o que é chamado de efeito Wolff-Chaikoff. Após alguns dias de exposição a altas concentrações de iodo, a captação de iodo pela tireoide se torna muito baixa, a concentração de iodo dentro da tireoide diminui e a síntese da molécula de tireoglobulina iodada recomeça. Este efeito pode ser usado para preparar pacientes com tireotoxicose para tireotomia. No entanto, se a alta ingestão de iodo persiste por mais de 10 dias, a tireotoxicose pode ocorrer nestes indivíduos como um bócio multinodular preexistente ou como aqueles encontrados em áreas de deficiência; o que é chamado de efeito Jod-Basedow.

Transporte dos hormônios da tireoide na circulação sanguínea

Quando os hormônios T4 e T3 entram na circulação sanguínea, eles se ligam a proteínas carreadoras plasmáticas. Três proteínas possuem a função em ordem decrescente de afinidade para iodotireonina: globulina ligadora de tireoxina (TBG), pré-albumina ligadora de tireoxina (TBPA ou transtirretina) e albumina. A TBG se liga a aproximadamente 70%, dos hormônios tireoidianos circulantes, enquanto a TBPA a 20% e a albumina a apenas 10%. O hormônio T4 se liga com maior afinidade do que o T3 a cada uma destas proteínas carreadoras. Aproximadamente 0,02% do hormônio T4 e 0,2% do T3 encontram-se na forma não ligada ou na forma livre no plasma de pacientes normais. Apesar da concentração molar total de T4 ser aproximadamente 50 vezes maior que a de T3, quando livres, T4 é somente três vezes mais concentrado. A meia-vida do hormônio T4 é de 5-7 dias; enquanto a do T3 é de 1-2 dias.

Hipótese dos hormônios livre

Para a maioria de suas ações, os hormônios tireoidianos entram na célula e se ligam a receptores nucleares. A hipótese do hormônio livre sugere que somente a fração de hormônios não ligados é capaz de atravessar a membrana plasmática e entrar no núcleo. Esta hipótese é suportada pela observação, porque na prática clínica, o estado da tireoide é mais bem correlacionado com a concentração da fração livre do que a do hormônio ligado às proteínas carreadoras. A função precisa das proteínas TBG ou TBPA não é clara, mais uma série de papéis tem sido sugerido, incluindo armazenamento para prevenir as rápidas alterações na concentração dos hormônios livres na circulação sanguínea e também para prevenir a perda de hormônios da tireoide através da filtração e excreção pelos rins. Outra hipótese indica que a proteína TBG pode estar envolvida no direcionamento da entrega desses hormônios de uma forma diferencial para órgãos distintos ou facilitar o seu efluxo a partir de alguns tecidos. Independente de sua função, a ausência ou o aumento da expressão das proteínas transportadoras não está associada a nenhum efeito deletério. Existem dificuldades para medir as concentrações de hormônios livres e isto será discutido mais adiante neste capítulo.

A entrada dos hormônios tireoidianos nos tecidos

Transportadores específicos parecem ser necessários para facilitar a entrada dos hormônios tireoidianos livres nas células. Alguns destes transportadores foram caracterizados, entre eles o grupo de polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos (OATPs). Um dos componentes deste grupo, o transportador OATPC1 parece ser específico para o hormônio T4 e T3 reverso (3,3',5'-tri-iodotironina:rT3); expresso exclusivamente nos capilares do cérebro, sendo importante para o transporte de T4 através da barreira hematoencefálica. Dois transportadores de aminoácidos do tipo L foram identificados entre os membros de uma família de receptores de aminoácidos (LAT1 e LAT2), os quais transportam os hormônios tireoidianos para vários tecidos. O transportador humano monocarboxilato 8 (MCT8) é outro receptor ativo destes hormônios, o qual tem preferência pelo T3 e é expresso em uma variedade de tecidos, incluindo o cérebro, onde participa da captação de T3 pelos neurônios. Os neurônios são o primeiro alvo dos hormônios tireoidianos durante o desenvolvimento do cérebro. O gene do transportador MCT8 está localizado no cromossomo X e mutações neste gene já foram identificadas em meninos com retardo psicomotor e elevada concentração de T3 (Síndrome de Allan-Herndon-Dudley). Estas mutações resultam na inibição da entrada de T3 no neurônio levando a defeitos no desenvolvimento do cérebro. O padrão característico de testes da função da tireoide permanece inexplicado.

A entrada dos hormônios tireoidianos no fígado parece ser dependente de ATP. Foi mostrado que em hepatócitos de ratos a sua captação é inibida por uma série de compostos, entre eles, ácidos graxos, bilirrubina e indoxil sulfato, os quais acumulam no plasma durante o desenvolvimento da doença. A captação de T3 e T4 pela glândula pituitária parece ocorrer por diferentes mecanismos, sendo independente de ATP e não inibido pela bilirrubina.

Deiodinação do hormônio da tireoide e regulação da produção de T3 extratireoidian

A tireoxina é inteiramente produzida pela glândula tireoide, sendo sintetizada aproximadamente 80 µg diariamente. No entanto, apenas 20% do hormônio T3 é produzido diretamente pela glândula, enquanto 80% é produzido a partir da 5-deiodinação de T4, o que ocorre na região extratireoidiana pela ação das isoenzimas da iodotironina deiodinase D1 e D2. Aproximadamente 6 µg do hormônio T3 no sangue se origina da síntese tireoidiana; 25 µg é formado pela 5-deiodinação de T4 em tecidos extratireoidianos. Desta maneira o T4 é considerado um pré-hormônio, já que o T3 é responsável pelas ações biológicas dos hormônios da tireoide. A maioria dos tecidos expressa uma ou mais isoformas da família das enzimas iodotironina deiodinase (D1, D2 e D3), as quais são responsáveis por prover uma fonte local de T3 a partir de T4 ou por fornecer T3 para o plasma. Em humanos, a identificação de quais isoformas catalisa a formação de T3 e em quais tecidos isto ocorre encontra várias dificuldades. Trabalhos clássicos da literatura mostraram que a forma presente no fígado e nos rins produz a maior parte do hormônio T3 circulante, porém outros estudos sugerem que D2 é uma importante fonte. Estudos genéticos chegaram a resultados mais conclusivos, demonstrando que variações genéticas (polimorfismos de um único nucleotídeo) em *DIO1* estão associadas à variação da razão de T3/T4 no soro com valores estatísticos de significância ($p=1 \times 10^{-8}$), mas nenhuma associação foi observada em relação ao gene *DIO2*.

A **Figura 19.4** resume as características das três iodinasas. Todas elas são selenoenzimas, ou seja, necessitam de selênio, o qual vem da dieta, para serem expressas. A enzima D1 catalisa tanto a reação de 5'-deiodinação, produzindo T3, como a de 5-deiodinação, formando rT3. A enzima D2 parece ser muito importante para prover as necessidades locais de T3 do cérebro, glândula pituitária e do tecido adiposo marrom. Já a enzima D3 catalisa a conversão de T4 em rT3 e parece participar do mecanismo de regulação da interação entre o hormônio T3 e seus receptores em tecidos extratireoidianos, principalmente durante o desenvolvimento fetal.

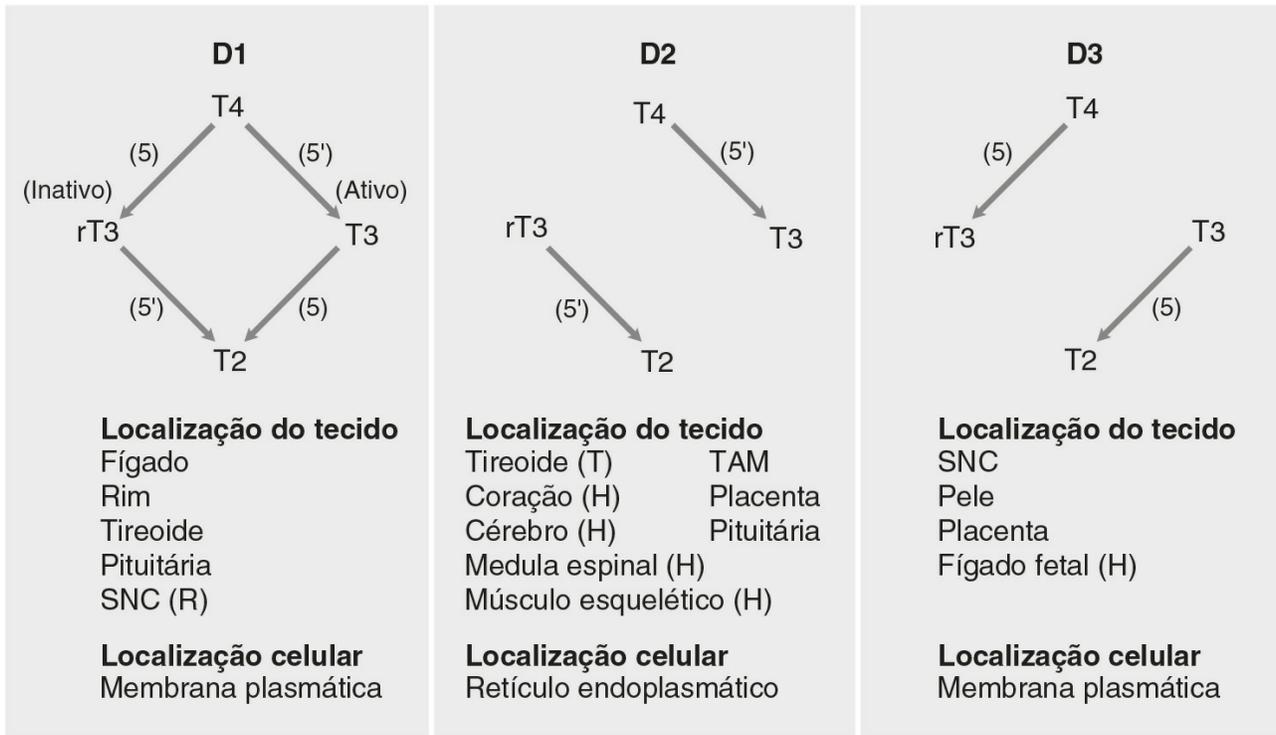


FIGURA 19.4 ■ Características das deiodinases de iodotironinas. Em doenças não tireoidianas, a 5'-mono-deiodinação é prejudicada levando à diminuição da produção de T3 e da quebra de rT3. TAM, tecido adiposo marrom; SNC, sistema nervoso central; (H), humano não rato; (R) rato não humano; T2, 3,3' di-iodotironina. (De Beckett G J, Arthur J R. Journal of Endocrinology 2005; 184:455-465. © Societ for Endocrinology, com permissão).

Catabolismo dos hormônios tireoidianos

Os processos de sulfatação, glucuronidação, deaminação, descarboxilação oxidativa, clivagem de éteres e a deiodinação são os principais mecanismos para inativar ou degradar os hormônios tireoidianos. Os metabólitos resultantes são excretados pela bile ou pela urina.

A ação nuclear dos hormônios tireoidianos

O hormônio T3 exerce seus efeitos através da interação com o receptor nuclear do hormônio da tireoide (TR) que possui alta afinidade e especificidade pelo seu ligante. Os receptores nucleares de hormônios da tireoide são uma família de fatores de transcrição que são controlados por ligantes e estão associados à cromatina. Muitas isoformas α e β do TR após serem sintetizadas se dimerizam aos receptores retinoicos (TXTs). O TR α é amplamente distribuído nos tecidos, apresentando alta expressão nos músculos esqueléticos e cardíaco, enquanto o TR β 1 está predominante localizado no cérebro, fígado e rins e o TR β 2 tem sua presença limitada ao hipotálamo e a glândula pituitária.

O complexo TR/RXR se liga a elementos responsivos localizados em regiões promotoras de genes alvo. Em seguida, ocorre o recrutamento de uma variedade de coativadores transcripcionais e consequente ativação do gene alvo com aumento da transcrição do RNAm e da expressão proteica. Em algumas circunstâncias, a expressão do gene também pode ser desligada. Mutações no gene *TR β* levam à diminuição da afinidade de T3 pelo seu receptor, o que causa a síndrome autossômica dominante “resistência ao hormônio da tireoide” (discutido posteriormente neste capítulo).

Controle da síntese e secreção dos hormônios tireoidianos

Mecanismo clássico de autorregulação

A molécula reguladora mais importante da homeostase da tireoide é o TSH, um hormônio peptídico dimérico constituído por duas subunidades, uma α e a outra β , sendo ambas importantes para a sua atividade. A subunidade α é semelhante à dos hormônios luteinizante, folículo estimulador e gonadotrofina coriônica humana (hCG), enquanto a subunidade β é encontrada somente no TSH e contém o sítio de interação com o seu receptor. O TSH contém resíduos de carboidratos que modulam sua atividade e sua meia-vida plasmática e que podem ser modificados em diferentes condições da tireoide. Por exemplo, no hipotireoidismo primário, ocorre aumento da atividade do TSH e de seu tempo de retenção plasmático, enquanto no hipotireoidismo secundário a atividade da molécula está diminuída. A maioria dos imunoenaios é incapaz de reconhecer as

modificações destes carboidratos. A secreção do TSH obedece ao ritmo circadiano, sendo sua concentração plasmática mais alta entre meia-noite e quatro horas da manhã e a menor por volta de meio-dia. Além disto, ocorre de uma maneira pulsátil. As alterações destes parâmetros não refletem a sua concentração sérica.

A produção de TSH é estimulada por um tripeptídeo hipotalâmico, o hormônio liberador de tireotrofina (TRH, tireoliberina), o qual tem sua secreção inibida por um mecanismo de retroalimentação negativa induzido pelos hormônios circulantes livres T3 e T4, o que leva indiretamente à diminuição do TSH (Fig. 19.5). Além disto, T3 e T4 livres inibem a transcrição dos genes das subunidades do TSH, impedindo a sua transcrição e diminuem a glicosilação da proteína e conseqüentemente a sua atividade. O hipotálamo, através do TRH, determina a produção fisiológica dos hormônios tireoidianos, e a glândula pituitária monitora e mantém os níveis destes hormônios. Estudos com gêmeos mostraram que em indivíduos sem desordens da tireoide, as concentrações de TSH e dos hormônios tireoidianos são determinadas geneticamente. O valor nominal de um indivíduo é relativamente estreito com variação intraindividual inferior à metade da variação interindividual.

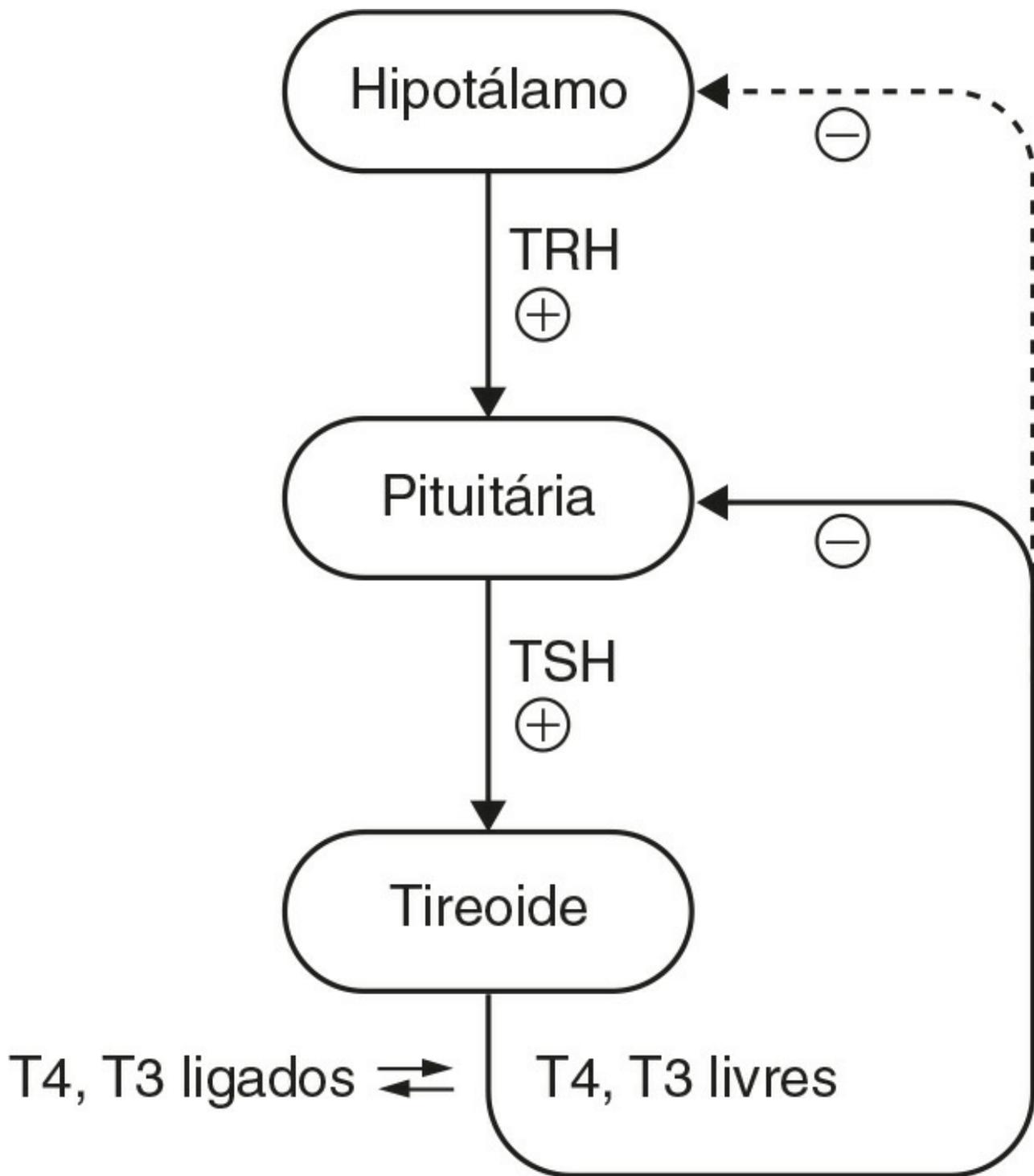


FIGURA 19.5 ■ O “clássico” eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. A produção do hormônio estimulador da tireoide (TSH) é controlada pelo efeito estimulador do tripeptídeo hipotalâmico, hormônio liberador de tireotrofina (TRH, tireoliberina), a qual é mediada por um mecanismo de retroalimentação negativo pelos hormônios circulantes livres T3 e T4. O hormônio estimulante da tireoide também pode exercer autorregulação

através do controle fino de sua própria produção. Dopamina, somatostatina, glicocorticoides, leptina e todas as catecolaminas podem ter influência sobre o eixo.

Outros mecanismos

A regulação por retroalimentação da liberação de TSH descrita anteriormente está bem simplificada. Dopamina, somatostatina, glicocorticoides e citocinas inibem a secreção de TSH e são modificadores importantes da homeostasia do TSH, principalmente em pacientes que não apresentam desordens da tireoide (DNT) (Fig. 19.6). Leptina e catecolaminas regulam os níveis de TSH indiretamente por estimular a produção de TRH. Existem evidências mostrando que o TSH autorregula seus níveis por agir diretamente na glândula pituitária e no hipotálamo. O TSH interage com receptores cognatos presentes nas células foliculares estreladas da pituitária, induzindo a secreção de citocinas, que por sua vez inibem a liberação de TSH pelos tireotrófos (células adeno-hipofisárias secretoras de tireotrofina). Foi sugerido que a presença de anticorpos contra o receptor da tireotrofina, que se ligam às células foliculares estreladas, explica por que pacientes com a desordem de Graves continuam a ter níveis baixos de TSH por semanas ou meses, mesmo após o tratamento com carbimazole que leva à normalização da concentração dos hormônios tireoidianos.

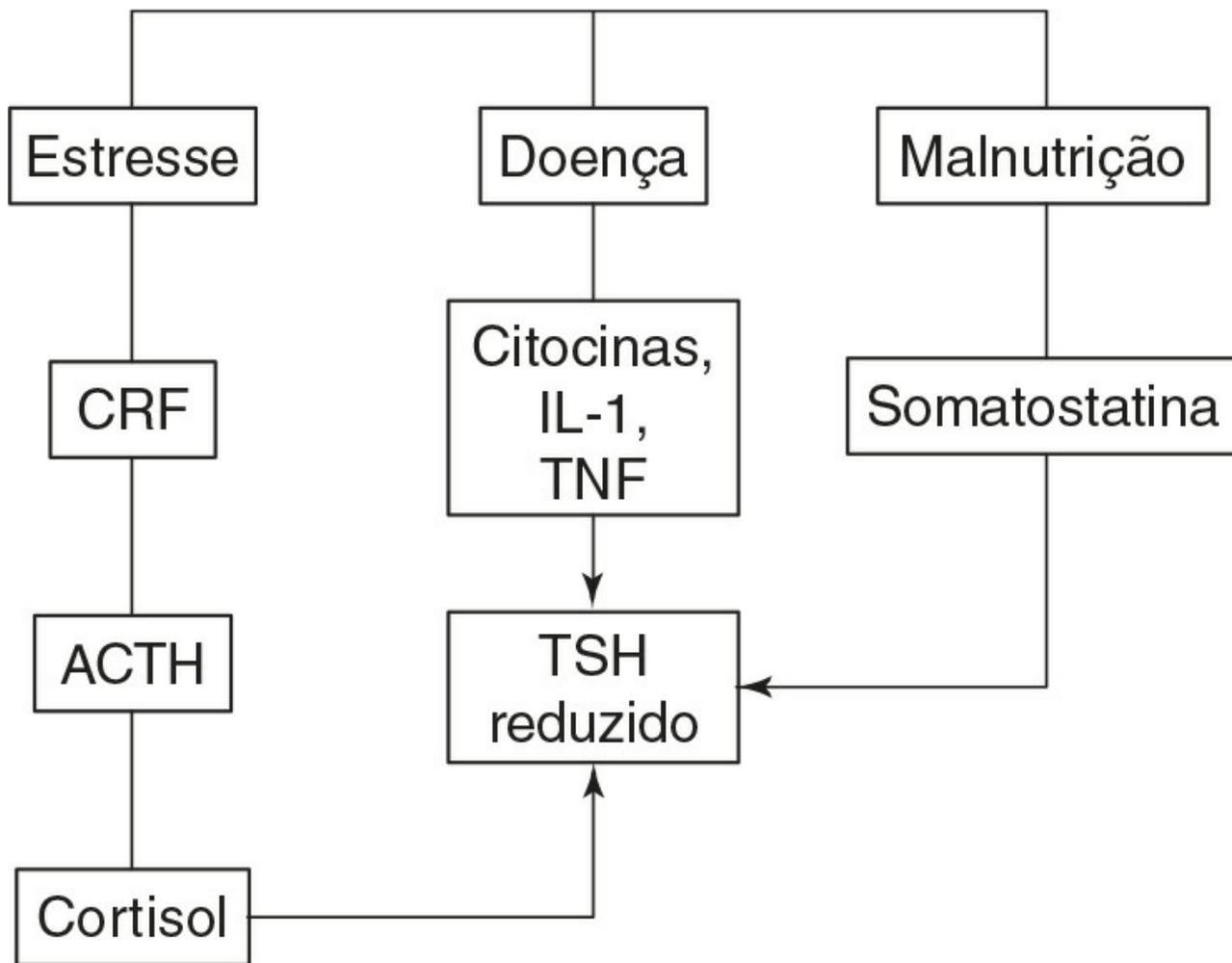


FIGURA 19.6 ■ O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide em doença não tireoidiana. Dopamina, somatostatina, e glicocorticoides inibem a liberação de TSH, e estes agentes, juntamente com citocinas podem ser modificadores importantes do TSH sérico, em particular em pacientes com doença não tireoidiana. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRF, fator liberador de corticotrofina; IL-1, interleucina-1; TNF, fator de necrose tumoral.

O hormônio estimulador da tireoide regula a síntese dos hormônios tireoidianos através da interação com seu receptor que está presente na superfície dos tireócitos. O receptor de TSH contém somente uma subunidade e possui um domínio aminoterminal grande que está localizado na região extracelular onde ocorre a ligação com o hormônio, uma porção transmembrana que passa sete vezes pela membrana plasmática e um domínio carboxiterminal intracelular pequeno que medeia a via de sinalização pela proteína G, adenilato ciclase, proteína quinase e aumento dos níveis de AMPc. Os domínios extracelulares dos receptores do TSH e da hCG apresentam 40% de homologia, o que pode explicar por que o hCG apresenta baixa atividade estimuladora da tireoide. As cascatas de sinalização mediadas pelo cálcio e pelo fosfoinositol também podem ser ativadas pela interação TSH-receptor. Após uma hora da ação do TSH observa-se aumento da síntese da tireoglobulina

iodada, do tamanho e atividade das células foliculares, aumento dos níveis dos hormônios tireoidianos e do metabolismo em geral.

Fatores extratireoidianos que podem afetar a função da tireoide

Idade

Feto. A tiroxina e o TSH são detectáveis no plasma de fetos entre 10 e 12 semanas de gestação. As concentrações plasmáticas dos hormônios T4 e T3 totais e livres e do TBG aumentam durante o período gestacional, sendo que o T4 alcança os níveis adultos por volta de 36 semanas, enquanto o T3 é encontrado no limite mínimo. A concentração do TSH também aumenta durante a idade gestacional e se encontra dentro do intervalo de variação encontrado em adultos durante todo este período. Alterações da expressão das iodinases tempo e órgão-específicas ocorrem durante toda a gestação e parecem coordenar de maneira ordenada a maturação de sistemas enzimáticos responsáveis pelo desenvolvimento do cérebro e de outros órgãos no feto.

Neonatos. Durante as primeiras 24 horas após o nascimento, ocorre um rápido e transiente aumento da liberação de TSH, T3 e T4, considerado uma resposta adaptativa. O pico de TSH ocorre nos primeiros 30 minutos, estimulando a produção de T3 e T4 durante as primeiras 24-36 horas de vida pós-natal. Este efeito pode estar atenuado em crianças prematuras. A busca pelo hipotireoidismo congênito deve ser realizada três dias após o nascimento para evitar resultados falsos.

Infância. A concentração plasmática de TSH está dentro do intervalo de variação encontrado em adultos, mas os níveis do hormônio T3 livre estão maiores. Este padrão hormonal parece ser resultado do aumento da atividade da enzima D1 em crianças. Após a puberdade, não são encontradas maiores alterações nas funções da tireoide, exceto durante a gravidez.

Idosos. Na velhice, existem poucas alterações nos testes de função tireoidiana e não é necessário o estabelecimento de novos intervalos de variação. É visto que ocorre uma pequena diminuição da secreção do hormônio T4, mas sem modificação na sua forma circulante. Uma modesta queda de T3 pode ocorrer a partir dos 80 anos de idade. Em pacientes com reposição de T4, a dose pode ser diminuída ao longo dos anos. Análises específicas por idade das concentrações de TSH e dos títulos de anticorpos antitireoidianos da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demonstraram que 12% dos indivíduos com 80 anos ou mais, sem nenhuma evidência de tireoidite autoimune têm concentrações de TSH > 4.5 mU/L. O que ainda não está claro é se as altas concentrações de TSH proporcionam vantagens de sobrevivência ou simplesmente representam um degrau na falência da tireoide relacionada à idade na ausência de doença autoimune.

Gravidez

Durante uma gravidez normal ocorre aumento da concentração plasmática de TBG devido ao aumento da síntese ou diminuição da degradação da proteína, ambos induzidos pelo estrógeno. Durante o desenvolvimento da placenta também foi observado aumento da contribuição do T4 extratireoidiano e da deiodinação dos hormônios tireoidianos. O resultado destas alterações é o aumento da exigência de iodo e de aproximadamente 50% da produção de T4 durante a gravidez.

Com o objetivo de manter a homeostasia, ocorre o aumento dos níveis totais de T3 e T4, alcançando um novo estado estacionário por volta do meio da gestação. Esta nova situação requer aumento da ingestão diária de iodo para 250µg. Similarmente, mulheres com hipotireoidismo que fazem reposição com T4 necessitam ajustar a sua dose diária para 25-50µg durante as primeiras seis semanas de gestação, objetivando não alcançar níveis maiores que 2.5mU/L de TSH. Alguns centros recomendam que as mulheres dobrem a dose de levotireoxina no período periconcepcional e durante uma semana antes da confirmação da gravidez para diminuir o risco de hipotireoidismo materno. A reposição de tiroxina com TSH e T4 deve ser monitorada com cautela, pois modestos graus de hipotireoxinemia durante o início da gravidez estão associados ao déficit de QI nas crianças.

No início da gravidez, a concentração de T3 e T4 livres pode inicialmente mostrar um leve aumento, devido à fraca ação do hCG, presente em altos níveis. Isto pode levar à supressão do TSH a níveis indetectáveis, o que já foi observado em 20% dos pacientes durante o primeiro trimestre. Os resultados devem ser bem interpretados para que não ocorra erroneamente a sugestão de tireotoxicose. Ao longo do progresso da gestação, a concentração dos hormônios tireoidianos livres diminui e inicia-se o aumento dos níveis do TSH, o qual não ultrapassa o valor limite encontrado em mulheres não grávidas. É importante que os valores de referência para cada trimestre sejam usados tanto para o TSH como para os hormônios tireoidianos livres. As pacientes podem geralmente retornar ao regime de reposição de levotireoxina anterior ao da gravidez após o nascimento do bebê, no entanto, elas devem ser monitoradas para assegurar que esta dose continua sendo a ideal.

A hiperemese gravídica (vômitos severos que ocorrem durante o primeiro trimestre da gravidez) está associada a altas e baixas concentrações plasmáticas de hormônios tireoidianos totais e livres e de TSH, respectivamente, o que dificulta

distinguir entre esta situação e uma tireotoxicose severa verdadeira (crise tireoidiana). Acredita-se que o hCG seja responsável pela estimulação da tireoide, o que é resolvido no segundo semestre. Anticorpos contra o receptor do TSH são negativos em pacientes com hiperemese, mas positivos, se o paciente apresentar a doença de Graves.

Os hormônios tireoidianos e o TRH têm a capacidade de atravessar a placenta a partir da mãe para o feto, enquanto o TSH não. A passagem dos hormônios T3 e T4 é em parte regulada pela expressão das deiodinases placentárias durante o desenvolvimento da gravidez. O fornecimento materno de hormônios tireoidianos (particularmente T4) para o feto é importante durante o primeiro trimestre até que a tireoide do feto esteja funcional. No entanto, fetos que apresentam deficiência congênita da tireoide se desenvolvem relativamente normais no útero, sugerindo que a transferência dos hormônios tireoidianos maternos deve ser mantida durante a gravidez. Iodo e fármacos antitireoidianos também atravessam a placenta. Esses fármacos são transferidos mais rapidamente do que os hormônios tireoidianos através da placenta e, por esta razão, o tratamento da tireotoxicose durante a gravidez com um regime de “bloqueio e reposição” (tratamento simultâneo com altas doses de fármacos antitireoidianos e reposição de hormônios tireoidianos) é contraindicado, pois poderia resultar em hipotireoidismo do feto. O tratamento do hipertireoidismo durante a gravidez requer considerações cautelosas. Iodo radioativo é contraindicado e a escolha por fármacos antitireoidianos é atualmente tema de debate. O propiltiouracil tem sido tradicionalmente preferido em detrimento do carbimazol/metimazol durante o primeiro trimestre devido ao possível desenvolvimento de defeitos no couro cabeludo, estômago e esôfago. No entanto, dados recentes mostraram que o propiltiouracil pode induzir hepatite, o que ocasionalmente levou à necessidade de transplante de fígado, mas raramente resultou na morte materna. Autoanticorpos podem causar problemas adicionais em mulheres grávidas com hipertireoidismo. Em pacientes com Doença de Graves, a passagem de imunoglobulinas através da placenta pode ocasionar transiente tireotoxicose neonatal, enquanto a presença de anticorpos anti-TPO está associada ao aumento do risco materno de hipotireoidismo e aborto espontâneo.

Doença não tireoidiana

Pacientes atendidos ou admitidos em hospitais sofrendo de uma vasta gama de doenças não tireoidianas agudas ou crônicas (DNT), frequentemente apresentam anormalidades em testes de função tireoidiana. Baixas concentrações de T3 repetidamente são observadas mesmo em pacientes com *síndrome do eutireoidismo*.

Vários mecanismos estão envolvidos, incluindo:

- alterações no eixo hipotálamo-glândula pituitária-tireoide, levando à diminuição do armazenamento hipotalâmico de TRH e supressão da secreção de TSH devido ao aumento das concentrações de dopamina, citocinas, cortisol e somatostatina (Fig. 19.6). Enquanto o grau de supressão do TSH nas DNTs não é tão frequente como o encontrado no hipertireoidismo, existe uma considerável sobreposição das concentrações de TSH encontradas nas duas condições
- alterações da concentração plasmática e da afinidade de proteínas ligadoras dos hormônios tireoidianos, o que ocasiona modificações nos níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos totais e livres
- defeitos na captação dos hormônios T3 e T4 pelos tecidos
- diminuição da produção de T3 nos tecidos periféricos
- alterações na função de T3 e dos seus receptores.

A contribuição de cada um dos mecanismos citados anteriormente pode variar com a severidade e estágio da doença e conseqüentemente o padrão dos resultados dos testes de função da tireoide pode ser extremamente variável e pode mimetizar o perfil observado em distúrbios da tireoide primárias e secundárias. A interpretação dos testes de função tireoidiana se torna complicado por causa dos efeitos de fármacos e de problemas metodológicos associados à determinação dos hormônios livres.

O metabolismo dos hormônios da tireoide é afetado pelo jejum e pela severidade das doenças (Fig. 19.7). A conversão extratireoidiana de T4 em T3 é reduzida, levando ao declínio plasmático do T3 total e livre a níveis indetectáveis. A concentração de T3 também pode aumentar primariamente devido à redução do catabolismo em vez do aumento da síntese. Tais modificações são consideradas uma resposta adaptativa para conservação de energia, já que o rT3 não é metabolicamente ativo. Ácidos graxos livres e outros fármacos que competem com os hormônios tireoidianos pelo sítio de ligação a proteínas ligadoras plasmáticas podem induzir aumento transiente do T4 livre. Isto pode ocorrer diretamente devido à falha na captação ou no transporte ativo. Finalmente, a administração de corticoides ou dopamina pode suprimir a secreção de TSH.

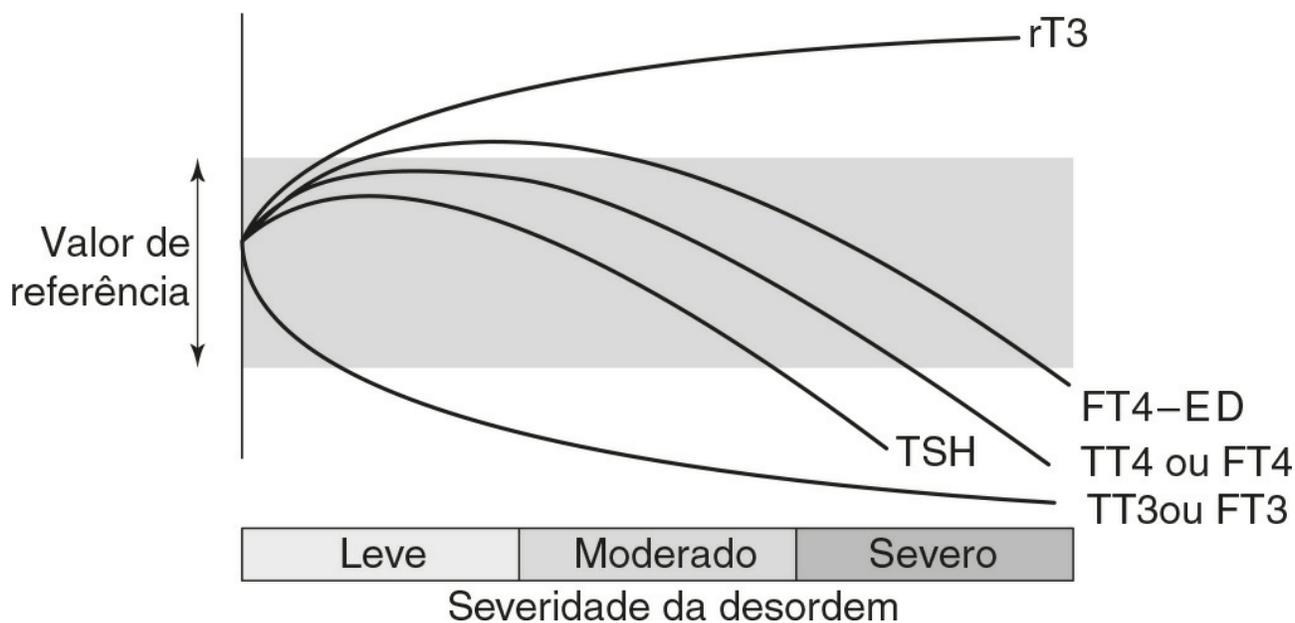


FIGURA 19.7 ■ Os efeitos da doença sobre a concentração dos hormônios tireoidianos e da tireotrofina. O perfil de T4 livre obtido utilizando o ensaio de diálise de equilíbrio é mostrado (FT4-ED). A concentração de T4 livre encontrada em ensaios de rotina é método dependente, com alguns ensaios mostrando o perfil de FT4-ED, enquanto outros seguem o perfil de T4 total (TT4). T3 livre (FT3) mostra um perfil semelhante ao T3 total (TT3).

Deficiências metodológicas tornam falhas as análises da concentração dos hormônios livres. O método de diálise de equilíbrio geralmente mostra níveis normais ou ligeiramente aumentados de T4 livre em pacientes doentes com severidade suave e moderada, mas a maioria dos testes comerciais mostram resultados normais ou reduzidos de T4 livre nestes pacientes. Normalização ou transiente retorno dos parâmetros da tireoide podem ser observados durante a recuperação de DNTs ou após a nutrição depois do jejum. Em particular, o TSH pode aumentar a níveis que mimetizam o hipotireoidismo. Deve ser notado, no entanto, que apesar da medida do TSH ser o teste mais fidedigno para avaliar a função tireoidiana, pacientes hospitalizados apresentam uma concentração menor que 0.1 mU/L, o que é duas vezes mais provável que seja devido à DNT do que ao hipertireoidismo. Da mesma maneira, é mais provável que o aumento do TSH ocorra devido à recuperação de doenças como o hipotireoidismo. Devido ao pobre valor preditivo destes testes em pacientes hospitalizados, eles só devem ser pedidos se a razão para a admissão hospital estiver associada a problemas na tireoide. Além disto, testes anormais para função da tireoide devem ser reavaliados após a resolução da doença aguda.

Enquanto modificações no metabolismo dos hormônios tireoidianos podem estar associadas a doenças que levam ao hipotireoidismo, a maioria dos ensaios clínicos que administram T3 e T4 em doentes não tireoidianos severos não mostrou melhora dos resultados.

Medicamentos

Os medicamentos podem interferir na produção, na secreção, no transporte e no metabolismo dos hormônios da tireoide (Tabela 19.1). Alguns fármacos modificam o estado da tireoide, enquanto outros levam a resultados anormais nos testes de função da tireoide em pacientes que possuem eutireoidismo clinicamente. Alguns agentes (particularmente em preparações que contêm iodo) prejudicam a absorção do T4 no intestino, conseqüentemente pacientes em terapia com tireoxina devem observar um intervalo de 4 horas. A cafeína deve ser ingerida após 45 minutos que a levotireoxina foi administrado, pois também prejudica a absorção. A fenitoína, carbamazepina, furosemida e o ácido salicílico competem com as proteínas plasmáticas ligadoras dos hormônios tireoidianos e por isso podem aumentar os níveis de T4 livre. Além disto, a fenitoína e a carbamazepina também aumentam o metabolismo hepático de T4 e por isso, os pacientes devem ter reposição de levotireoxina. A modificação na concentração dos hormônios tireoidianos por fármacos pode ser método específico. Por exemplo, dependendo do método, o T4 livre pode estar normal, elevado ou baixo em pacientes que tomaram heparina, fenitoína ou carbamazepina. Amiodarona, lítio e interferon podem induzir disfunção da tireoide e serão abordados em mais detalhes posteriormente neste capítulo.

TABELA 19.1 Fármacos que afetam a função da tireoide

Mecanismo	Exemplo de fármaco
Diminuição da secreção de TSH	Dopamina, glicocorticoides, octreotide, citocinas
Diminuição da secreção de hormônios tireoidianos	Lítio, amiodarona, iodo
Aumento da secreção de hormônios tireoidianos	Lítio, amiodarona (raro), iodo

Diminuição da síntese tireoidiana ^a	Carbimazole, propiltiouracil, lítio
Aumento de TBG	Estrógenos, tamoxifeno, heroína, metadona, clofibrato, raioxifeno
Diminuição de TBG	Andrógenos, glicocorticoides, esteroides anabolizantes
Deslocamento de hormônios tireoidianos das proteínas do plasma	Furosemida, fenclofenaco, salicilatos, ácido mefenâmico, carbamazepina
Aumento do metabolismo hepático	Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos
Conversão inibida de T4 em T3	β-antagonistas, amiodarona ^a , corantes para radiocontraste, p.ex. ácido iopanoico
Absorção diminuída de tiroxina ^b	Colestiramina, hidróxido de alumínio, sulfato ferroso, sais de cálcio, sucralfato, proteína da soja
Alteração da imunidade ^c	Interleucina-1, interferons, fator de necrose tumoral α, interleucina-2

^aCausa diminuição da síntese ou secreção de hormônios da tireoide e altera o estado da tireoide.

^bInterfere na absorção do trato gastrointestinal. Os pacientes em terapia com T4 devem ser aconselhados a tomá-lo pelo menos com quatro horas de intervalo com outros medicamentos.

^cEstas citocinas podem causar hipotireoidismo transitório ou tireotoxicose, cujo mecanismo não é claro. Outros medicamentos listados produzem testes de função tireoidiana anormais, mas os pacientes permanecem com eutireoidismo. A amiodarona é uma exceção (ver texto).

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DA TIREOIDE

Esta seção descreve os métodos que foram desenvolvidos para avaliar a função tireoidiana. Na maioria dos casos, os sinais clínicos conduzem aos testes funcionais para confirmação do diagnóstico.

Avaliação clínica do estado da tireoide

A disfunção da tireoide pode ser detectada clinicamente, pois ocorrem alterações na glândula e devido aos efeitos sistêmicos causados pela baixa ou alta produção dos hormônios tireoidianos. Em alguns casos, a presença de uma condição clínica específica pode levar ao diagnóstico e as investigações posteriores são apenas confirmatórias. Em outros, os sintomas podem ser menos específicos e testes adicionais são essenciais. Os sinais e sintomas que caracterizam a disfunção da tireoide estão listados nas Tabelas 19.3 e 19.6. A tireoide normal pode ser frequentemente palpada e é aparente, particularmente em mulheres jovens e magras, durante o exame clínico. O aumento do tamanho da tireoide pode ser difuso ou assimétrico. Como resultado das interações entre o tecido conectivo e a traqueia, a tireoide dilatada se move para cima durante a deglutição e um fenômeno similar ocorre com a protusão da língua em casos de cisto do ducto tireoglossal. A glândula normal parece “elástica”; na Doença de Graves e no bócio colóide difuso, a consistência é mais macia. Em contrapartida, a tireoide na doença de Hashimoto é muitas vezes bastante firme e apresenta um lobo piramidal palpável. No carcinoma da tireoide (anaplásico) e tireoidite de Riedel encontramos uma glândula dura que pode, no caso de carcinoma, ter seu contorno irregular. O aumento do fluxo sanguíneo através da glândula hiperativa é, muitas vezes, associado a um ruído, o qual pode ser máximo anteriormente a artéria tireoidiana superior, e que, em muitos casos, pode produzir uma vibração palpável.

TABELA 19.2 Interpretação dos testes de função tireoidiana

	TSH reduzido	TSH normal	TSH elevado
T4 livre reduzido	Doença não tireoidiana severa: repetição do teste quando a doença não tireoidiana for resolvida	Doença não tireoidiana ou fármacos: repetição do teste quando a doença não tireoidiana for resolvida	Hipotireoidismo: nenhuma confirmação é necessária, mas investigue a causa da autoimunidade, fármacos, congênito etc.
	Tratamento recente para hipertireoidismo Hipopituitarismo: outros testes de função da pituitária anormais	Tratamento recente para hipertireoidismo: Hipopituitarismo: outros testes de função da pituitária anormais	Reposição inadequada de T4
T4 livre normal	Hipertireoidismo subclínico: T3 livre normal; avaliação de autoanticorpos (antiperoxidase) Excesso de reposição com T4 Doença não tireoidiana, fármacos: T3 livre normal ou reduzido; comum somente em pacientes hospitalizados T3-hipertireoidismo: T3 livre elevado; avaliação de autoanticorpos Tireotoxicose tratada: T3 livre normal ou elevado	Eutireoidismo: nenhuma confirmação é necessária. Também é aplicado para reposição adequada de T4	Hipotireoidismo subclínico: análise dos autoanticorpos Terapia com T4 inadequada Recaída de doença não tireoidiana; repetição do teste quando a doença não tireoidiana for resolvida
T4 livre elevado	Hipertireoidismo: T3 livre geralmente elevado; avaliação de autoanticorpos Excesso de reposição com T4 Hipertireoidismo com doença não tireoidiana coexistente: elevação do T4 total, T3 livre pode estar normal; análise de autoanticorpos	Reposição de T4: tanto por adesão irregular à reposição de T4, quanto consistente com reposição adequada em alguns pacientes Doença não tireoidiana, fármacos Autoanticorpos contra T4 (e T3): T3 livre pode estar elevado; teste para autoanticorpos contra hormônios tireoidianos; tentativa de um método diferente para dosar T4 livre	Implementação instável de terapia com T4 Resistência aos hormônios tireoidianos: T3 livre elevado; resposta normal ou exagerada do TSH ao TRH; estudos familiares

Hiperemese gravídica ou gravidez muito precoce: T3 livre normal, as vezes elevado; avaliação de anticorpos antirreceptor de TSH para excluir Doença de Graves

Doença não tireoidiana: T4 total geralmente normal; T3 livre geralmente normal ou reduzido

Variante genéticas da albumina: tentativa de um método diferente para dosar T4 livre
Resistência aos hormônios tireoidianos: T3 livre elevado; SHBG normal; Resposta normal ou exagerada do TSH ao TRH; estudos familiares

Tumor secretor de TSH: T3 livre elevado; SHBG elevado; sem resposta do TSH ao TRH ou T3; outros testes de função da pituitária anormais; subunidade α aumentada

Tumor secretor de TSH: T3 livre elevado; sem resposta do TSH ao TRH ou T3

Negrito mostra os diagnósticos mais comuns em cada categoria.

Testes *in vitro* da atividade tireoidiana e do estado do eixo pituitária-tireoide

Os testes usados para investigar a disfunção da tireoide podem ser agrupados em:

- testes para estabelecer se existe disfunção da tireoide, p. ex. avaliação da concentração de TSH, T3 e T4 no soro
- testes para elucidar a causa da disfunção da tireoide, p. ex. presença de autoanticorpos antitireoidianos e avaliação dos níveis de tireoglobulina no soro, atividade das enzimas tireoidianas, biópsia da tireoide, ultrassom e varredura isotópica da tireoide.
- ensaios para analisar as concentrações de tireoglobulina, a qual é usada para monitorar o tratamento e detectar doença recorrente em pacientes com carcinoma papilar ou folicular.

As medidas do TSH e dos hormônios tireoidianos devem ser realizadas para determinar o estado da tireoide do paciente antes de testes adicionais serem requisitados com o objetivo de determinar a causa da disfunção.

Avaliação do hormônio estimulador da tireoide

A medição do TSH em uma amostra de soro por um ensaio imunométrico fornece o resultado mais sensível, específico e confiável dos testes funcionais da tireoide tanto em desordens evidentes como nas subclínicas primárias. No hipotireoidismo primário, o TSH está aumentando, enquanto no hipertireoidismo é geralmente menor que 0.02mU/L. No entanto, somente a medida do TSH não é confiável para determinar uma disfunção tireoidiana causada por deficiências no eixo hipotálamo-pituitária e em outras situações que serão descritas a seguir.

O TSH é agora avaliado por ensaios imunométricos (IMAs) que utilizam anticorpos marcados não competitivos com não isótopos marcados. Estes ensaios usam anticorpos monoclonais altamente específicos que reconhecem as subunidades α e β da molécula de TSH e um anticorpo secundário que reconhece o primeiro, em uma configuração de sanduíche. A “sensibilidade funcional” do teste de TSH define a concentração mínima do hormônio que pode ser quantificada rotineiramente. Para obter a sensibilidade funcional de um teste de rotina, um perfil preciso é construído usando-se resultados gerados por vários experimentos que usam lotes de reagentes e operadores diferentes. A concentração de TSH que tem um coeficiente de variação de 20% a partir desse perfil define a “sensibilidade funcional”. É essencial que os ensaios que avaliam a concentração de TSH sejam suficientemente sensíveis (<0.02mU/L) para decidir qual o diagnóstico.

Medidas de T4 e T3 livres

Considerações teóricas

A concentração plasmática dos hormônios tireoidianos livres é extremamente baixa e sua quantificação na presença de grandes quantidades de hormônios ligados é um desafio. Projetos de ensaios fracos para dosar os hormônios livres produziram uma massa de literatura conflitante em relação ao intervalo de variação da concentração de hormônios tireoidianos livres em pacientes com DNT e que ingerem uma variedade de fármacos.

A concentração de hormônios livres resulta do equilíbrio entre os hormônios ligados e livres.

$$BP - T4 \rightleftharpoons BP + T4$$

A proporção de T4 que se liga a proteína ligadora é determinada pela lei de ação das massas pela afinidade da proteína ligadora (K_{eq}) multiplicada pela sua concentração. Isto é conhecido como “capacidade relativa de ligação”. Portanto, se a afinidade ou concentração das proteínas ligadoras diminui, a proporção de T4 ligado também decrescerá e de hormônios livres aumentará. Em humanos, a fração livre de T4 é principalmente afetada por modificações da afinidade e concentração do TBG, já alterações na albumina e transtirretina têm pequeno papel modificador.

Para coletar a fração que contém os hormônios livres realiza-se a separação física usando-se uma membrana semipermeável (diálise de equilíbrio ou ultrafiltração) ou, alternativamente, adiciona-se um anticorpo que irá “capturar” os hormônios livres da solução. A remoção dos hormônios livres do equilíbrio original resultará em dissociação dos hormônios

e proteínas ligadoras para que um novo equilíbrio seja alcançado. Uma característica essencial dos métodos que avaliam hormônios livres, é que haja o mínimo de perturbação no equilíbrio original, o que pode ser feito diluindo-se ao mínimo a amostra. O pH e a composição iônica dos tampões também devem ser controlados. A inadequação de muitos testes comerciais sugere que o termo *estimativa dos hormônios livres* é usado para os testes de todos os hormônios livres usados na prática clínica.

Métodos para mensurar hormônios tireoidianos livres

Diálise de equilíbrio e ultrafiltração

Estes ensaios são considerados os métodos de referência, no entanto, nenhum deles é completamente satisfatório. O período de diálise é longo (~12-18h) e pode, em certas amostras, (p. ex. pacientes tratados com heparina) causar a produção de ácidos graxos não esterificados (AGNEs) a partir de triglicerídeos, o que desloca a tireoxina ligada a proteína ligadora, aumentando a concentração de T4 livre. Aumento similar dos níveis de T4 livre ocorrerá se as amostras do paciente forem estocadas no freezer antes da análise.

Validade dos métodos comerciais para análise de hormônios livres

Aos ensaios de rotina são dados inúmeros nomes, o que depende da metodologia usada, mas todos geralmente envolvem: (1) adição de anticorpos para diluir o soro e “capturar” os hormônios T4 livres e (2) estimativa dos sítios de ligação para T4 desocupados no anticorpo pela adição de T4 marcado. Estes testes comerciais apresentam problemas adicionais além daqueles que a diálise de equilíbrio possui. Primeiro, o anticorpo utilizado irá desfazer o equilíbrio original, um efeito que é dependente da capacidade de ligação da tireoxina da amostra e da afinidade e concentração do anticorpo. Segundo, a capacidade de interação do antígeno presente na amostra do paciente pode ser um pouco diferente da usada durante a calibração. O efeito global é que as amostras que possuem baixa capacidade de ligação (DNT, baixo TBG etc.) tendem a apresentar uma inclinação negativa. Muitos ensaios comerciais incluem albumina, adicionada com o objetivo de reduzir interações não específicas e anular os efeitos dos AGNEs nas concentrações de T4 livre. Infelizmente, a albumina se liga ao T4 e, se estiver em concentrações suficientes, causará prejuízo significativo ao equilíbrio. De novo, amostras de soro com baixa capacidade de ligação serão mais propensas a este efeito do que amostras com capacidades normais ou maiores. Estas variações nos efeitos explicam por que os testes para T4 livre em amostras de pacientes com DNT produzem resultados com concentrações de T4 baixas, normais ou altas.

Em um ensaio para medir a concentração de hormônios livres fidedignos, os valores calculados e medidos em um conjunto de diluições seriadas deveria ser bem próximo. Testes que mostram uma redução significativa do T4 livre nestas diluições podem produzir resultados negativos em amostras de soro de pacientes com capacidade de ligação diminuída. Muitos testes comerciais atuais falharam nestas validações. O desenvolvimento de testes para analisar a concentração do T3 livre tem sido mais problemático do que para o T4 livre.

Nomenclatura dos testes que avaliam a concentração de hormônios tireoidianos livres

Os nomes dados para os testes que avaliam a concentração dos hormônios tireoidianos livres incluem análogo de um passo, titulação reversa de dois passos e técnicas com anticorpo marcado. Os princípios de cada um deles já foram extensivamente revisados na literatura, mas o nome dado a uma técnica não garante sua validade ou desempenho.

Os métodos indicativos de T4 e T3 livres, que estimam a concentração dos hormônios livres na presença de hormônios ligados a proteínas, têm sido substituídos pelos métodos diretos de dosagem.

T3 e T4 totais

A concentração plasmática de T4 e T3 totais são medidas por imunoenaios usando diluentes que incorporam agentes químicos que liberam hormônios tireoidianos a partir das proteínas ligadoras destes hormônios. Na prática clínica, a maioria dos problemas associados a essas medidas acontece em pacientes que apresentam a capacidade das proteínas ligadoras de hormônios modificadas que, por sua vez, pode aumentar ou diminuir a concentração de hormônios totais. A gravidez ou a administração de estrógeno leva ao aumento da concentração de TBG e, conseqüentemente, da elevação de T3 e T4 totais. Algumas causas da concentração anormal de TBG (e, por conseguinte, hormônios tireoidianos totais) são apresentadas no [Quadro 19.2](#). Foi descrito que variações genéticas nos genes da TBG, transtirretina e albumina alteram as características da interação com os hormônios, causando alteração da concentração total dos hormônios da tireoide na circulação. Doenças não tireoidianas resultam em produção modificada da TBG com afinidade diminuída pelos hormônios tireoidianos. Muitos

fármacos também reduzem a capacidade de ligação dos hormônios do plasma. Alguns pacientes produzem autoanticorpos contra hormônios tireoidianos que aumentam a capacidade de ligação dos hormônios no plasma, e, além disso, causam interferência nos testes que usam reagentes marcados.

QUADRO 19.2

Causas de concentrações plasmáticas anormais de globulina ligadora da tireoide (TBG)

TBG alto

- Genética (TBG hereditário, com exceção do dominante ligado ao X)
- Fisiológica (gravidez, período neonatal)
- Hidatiforme mole
- Estrógenos, incluindo contraceptivos orais contendo estrógeno, tamoxifeno
- Outros medicamentos, p. ex. fenotiazinas, opiáceos, clofibrato
- Hepatite
- Porfiria intermitente aguda

TBG baixo

- Genética
- Andrógenos
- Estados onde se perde proteínas, p. ex. síndrome nefrótica
- Malnutrição
- Má absorção
- Doença severa
- Acromegalia
- Doença de Cushing
- Terapia com corticoides (altas doses)
- Doença hepática (crônica)

O uso de técnicas que avaliam a concentração total de hormônios se tornou menos popular devido à introdução de métodos mais confiáveis. No entanto, estes testes ainda possuem papel esclarecedor no diagnóstico de alguns pacientes com DNT nos quais os resultados dos ensaios que avaliam a concentração de hormônios tireoidianos livres ou do TSH não o são.

O uso seletivo de métodos de função tireoidiana

Muitos laboratórios avaliam randomicamente as concentrações de TSH como um teste funcional inicial. Este método não é infalível, mas é menos provável que produza resultados anormais nas DNT e em pacientes que estão em tratamento com diferentes medicamentos. Ele pode detectar tanto desordens evidentes como subclínicas. Uma concentração normal de TSH efetivamente exclui uma disfunção *primária* da tireoide. Se um resultado anormal é obtido, são realizados testes para avaliar as concentrações dos hormônios tireoidianos e confirmar a disfunção tireoidiana e sua severidade.

As medidas iniciais do TSH e do T4 livre fornecem um método mais satisfatório de avaliação do estado da tireoide, mesmo que em algumas situações somente o resultado do TSH seja falso. Se esta estratégia é seguida, é observado que em um número significativo de casos, um teste é anormal enquanto o complementar é normal. Desta maneira, é essencial entender e avaliar os fatores que podem afetar os resultados dos testes de função da tireoide.

Interpretação dos resultados dos testes de função tireoidiana

A [Tabela 19.2](#) fornece um guia para interpretar os testes de função tireoidiana.

Situações nas quais o TSH usualmente fornece a estimativa correta do estado da tireoide

Hipertireoidismo primário evidente. O TSH é quase sempre $<0.1\text{mU/L}$ e frequentemente $<0.02\text{mU/L}$, devido ao mecanismo de retroalimentação negativa na pituitária. As concentrações de T4 e T3 livres e totais estão quase sempre elevados, mas em uma porcentagem bem pequena de pacientes com hipertireoidismo, tanto o T4 livre como o total estão normais, se ambos T3 livre e total estiverem elevados: esta condição é conhecida como hipertireoidismo T3 ou tireotoxicose.

Hipotireoidismo primário evidente. O TSH está invariavelmente aumentado, frequentemente maior que 20mU/L , já que o mecanismo de retroalimentação negativo na pituitária está minimizado, e as concentrações de T4 livre e total estão baixas. As medidas de T3 livre e total não são de nenhum valor, pois repetidamente observa-se que suas concentrações estão normais devido ao aumento da deiodinação de T4 para T3.

Doença da tireoide subclínica. A doença da tireoide apresenta um espectro de características clínicas e bioquímicas de variada severidade. O diagnóstico clínico de desordens da tireoide medianas é frequentemente difícil, e a única anormalidade

bioquímica encontrada é a concentração de TSH. Por exemplo, clinicamente muitos pacientes que apresentam eutireoidismo com bócio multinodular ou com exoftalmia pela Doença de Graves apresentam TSH $<0.1\text{mU/L}$, mas concentração de hormônios tireoidianos livres e totais está normal. A combinação de valores baixos de TSH e normais dos hormônios tireoidianos é conhecida como hipertireoidismo subclínico, mas esta descrição é insatisfatória, já que é baseada somente nos resultados bioquímicos. Da mesma maneira, o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico é dado a pacientes com valores de TSH elevados, mas concentrações de hormônios tireoidianos normais.

Antes do diagnóstico de doença da tireoide subclínica ser realizado, as causas dos níveis aumentados de TSH devem ser investigadas e incluem: gravidez, DNTs, medicações e interferência do método.

Situações comuns onde os resultados de TSH podem ser falsos

Interferência do método por anticorpos endógenos heterofílicos

Alguns indivíduos possuem anticorpos no plasma que reagem com muitas imunoglobulinas animais (anticorpos heterofílicos). Estes anticorpos interferem em uma variedade de imunoenaios, levando a um resultado normal ou elevado de TSH.

Gravidez

O TSH é um indicador confiável do estado da tireoide nos segundo e terceiro trimestres da gravidez, mas no primeiro trimestre, uma dosagem baixa de TSH pode ser encontrada em 20% das mulheres. O teste de função tireoidiana durante a gravidez foi discutido anteriormente neste capítulo.

Desordens tireoidianas secundárias

A concentração do TSH é normal em aproximadamente metade dos pacientes com hipotireoidismo central (pituitária), e em poucos, pode estar ligeiramente aumentado. Os níveis de TSH circulante possuem atividade reduzida no hipotireoidismo central e por isso as concentrações de T4 livre e total estão normalmente baixas. Se o problema na pituitária é conhecido, as concentrações de TSH não devem ser avaliadas.

Muito raramente, o hipertireoidismo é devido à presença de um tumor que secreta TSH. Sintomas de hipertireoidismo persistente associado a níveis elevados de T4 e T3 livres, mas normais ou altos de TSH são consistentes com este diagnóstico, desde que problemas com interferência da técnica ou DNTs sejam eliminados. A concentração sérica da subunidade α está frequentemente aumentada nestes pacientes.

Função singular do receptor de T3 na pituitária, devido geralmente a mutações no receptor β , pode resultar em disfunção da tireoide, a qual não é refletida por alterações no TSH. Nesta patologia, a tireotrofina não responde ao sistema de retroalimentação negativa, de modo que as concentrações plasmáticas de hormônios da tireoide estão elevadas na presença de níveis normais ou elevadas de TSH. Dependendo do balanço entre a função do receptor localizado na pituitária e os de outros órgãos, o paciente pode ser clinicamente diagnosticado com eutireoidismo ou apresentar hipertireoidismo ou mesmo um hipotireoidismo mediano. Esta condição é nomeada “resistência ao hormônio da tireoide”.

Intervalo dos valores de referência e alterações significativas

Por convenção, o intervalo dos valores de referência usualmente compreendem 95% dos valores de uma população de referência; portanto 2,5% da população apresentará valores acima e outros 2,5% abaixo da referência. As concentrações de hormônios tireoidianos mostram uma variação normal na população. Para o TSH, a população de referência mostra uma distribuição em log normal, mesmo quando os indivíduos com anticorpo anti-TPO positivo são excluídos. Os valores de intervalo devem ser estabelecidos usando-se amostras coletadas entre 8 e 18 horas e 95% de confiança a partir do resultado transformado em log. A população de referência não deve possuir história pessoal ou familiar de disfunção tireoidiana, não estar fazendo uso de medicação que altere a secreção de TSH e não apresentar anticorpos antitireoidianos que sejam detectados por um método sensível. Os valores do intervalo de referência devem ser usados para todos os testes de função tireoidiana e para adultos típicos possui os valores de: TSH 0.3-4.0mU/L, T4 total 60-160nmol/L, T3 total 1.2-2.6nmol/L, T4 livre 9-25 pmol/L e T3 livre 3-8 pmol/L.

Em neonatos, bebês e crianças, valores de intervalo de referência de acordo com a idade são recomendados. Para a gravidez devem ser determinados de acordo com o trimestre.

O conhecimento da variabilidade analítica e estimativa da variabilidade intra e interindividual permite o cálculo de diferenças nos resultados de testes tireoidianos que podem ser considerados como clinicamente significativos para monitorar a resposta à terapia de um paciente. Estas alterações podem ser método-dependente, mas estão na ordem de:

TSH

0,8 mU/L

T4 total	15 nmol/L
T4 livre	6 pmol/L
T3 total	0,6 nmol/L
T3 livre	1,5 pmol/L

Testes falsos

Teste do hormônio liberador de tireotrofina

Neste teste dinâmico de função do eixo pituitária-tiroide, a resposta do TSH a uma dose intravenosa de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) é medida. A princípio, era usado com um teste para avaliar o hipotireoidismo, quando a estimativa de TSH não era sensível (resposta ao TSH exagerada) e como um teste de função da pituitária. Atualmente é ocasionalmente utilizado no diagnóstico de resistência aos hormônios tireoidianos ou adenoma secretor de TSH.

Tireoglobulina

A tireoglobulina (Tg) está normalmente presente na circulação em quantidades muito pequenas e, apesar das concentrações se elevarem em muitas desordens da tiroide, sua avaliação (por imunoensaio) é essencialmente reservada para acompanhamento de pacientes com câncer de tiroide (pós de tireoectomia total e remoção radioiodo), nos quais o aumento da concentração previamente suprimida indique recorrência do tumor. A medida da Tg é desafiadora, como 30% dos pacientes com câncer da tiroide possuem anticorpos antitireoglobulina no soro, ocorre a interferência do ensaio. Raramente, a demonstração da concentração de Tg diminuída na presença de níveis elevados de T4 e T3 é usada como diagnóstico de aparente hipertireoidismo devido ao uso ilícito de hormônios tireoidianos.

A avaliação de Tg sérica é também útil na identificação de causas de hipotireoidismo congênito, já que todos os pacientes com desordens de incorporação de iodo e aqueles com defeitos severos no receptor do TSH, apresentarão aumento das concentrações quando seu TSH circulante estiver elevado, exceto naqueles em que as concentrações de tireoglobulina estão usualmente baixas. Medidas da Tg também podem fornecer informação útil sobre a presença de tecido tireoidiano, por exemplo, se a Tg sérica é medida quando existe uma aparente atireose, o que implica que tecido tireoidiano radiologicamente indetectável está presente.

Subunidade α

Os hormônios glicoproteicos da pituitária TSH, FSH e LH são compostos de duas subunidades, sendo que a subunidade α é comum aos três hormônios, enquanto a β é específica de cada hormônio. A concentração plasmática da subunidade α pode ser avaliada por imunoensaio, sem a reação cruzada de moléculas hormonais, e isso pode estar aumentado em pacientes com tumores da pituitária. Concentrações elevadas também são encontradas em algumas mulheres na pós-menopausa.

Autoanticorpos a antígenos tireoidianos

Anticorpos contra a tireoperoxidase (TPOAc)

Originalmente conhecidos como anticorpos microssomais tireoidianos, estes anticorpos são encontrados na quase maioria (95%) dos pacientes com hipertireoidismo autoimune secundário e tireoidite de Hashimoto já no início da doença, e em alguns pacientes com outras doenças tireoidianas autoimune. Os anticorpos são policlonais e seus alvos como a TPO, que exerce papel crítico na síntese dos hormônios tireoidianos, foram identificados. Estes anticorpos são frequentemente encontrados em indivíduos com hipotireoidismo subclínico bem como em 2-5% de mulheres que apresentam eutireoidismo bioquímico (elevado para mais de 10% ao longo da idade de 70 anos). A prevalência destes anticorpos é baixa em homens, mas também aumenta com a idade, estando presente em 2,5% da população masculina acima de 75 anos. Eles também podem ter papel patogênico em alguns pacientes com doença da tiroide autoimune destrutiva, pois já foi observado que as proteínas do sistema complemento se fixam diretamente aos tireócitos e medeiam reações de citotoxicidade, porém, na maioria dos casos, o dano causado à tiroide parece ser causado pelos linfócitos T e não induzido por anticorpos.

O conhecimento da presença deste grupo de anticorpos pode ter valor em algumas circunstâncias. A presença de altos títulos de TPOAc concomitante com o bócio do hipotireoidismo é característica da doença de Hashimoto; eles também podem estar em associação ao hipertireoidismo inicial e transiente. Durante a gravidez, a presença de anticorpos anti-TPO é um fator de risco independente para abortos, hipotireoidismo materno e o desenvolvimento futuro de tireoidite pós-parto com prejuízo da função da tiroide. Em termos gerais, a presença de anticorpos anti-TPO em altas concentrações é indicativo de tireoidite autoimune e pode estar associada a presente ou futura ocorrência de doença autoimune órgão-específica. Pacientes com Doença de Graves oftálmica (sinais oculares típicos de oftalmopatia da Doença de Graves, mas sem a presença de história

presente ou passada de hipertireoidismo) frequentemente possuem estes anticorpos, confirmando a associação entre doença autoimune da tireoide apesar da função tireoidiana normal. Em pacientes com hipotireoidismo subclínico, a presença de anticorpos anti-TPO é um indicador considerável de recomendação de reposição de T4, já que esses pacientes estão sob o risco de desenvolver hipotireoidismo evidente no futuro (50% desenvolverá hipotireoidismo identificado bioquimicamente nos próximos 20 anos).

Anticorpos para tireoglobulina (TgAc)

Anticorpos para tireoglobulina também são encontrados em pacientes com tireoidite autoimune, mas em frequências mais baixas que os anticorpos anti-TPO. Estes anticorpos não fixam complemento e seu papel patogênico direto na etiologia da doença em homens não é conhecido. A única razão para avaliar estes anticorpos é em pacientes em tratamento para carcinoma papilar ou folicular. Anticorpos anti-Tg podem interferir em ensaios que dosam as concentrações de Tg, levando a falsos resultados positivos em radioimunoensaios e falsos resultados negativos nos IMAs. Em pacientes sendo monitorados para carcinoma da tireoide diferenciado, o aumento dos títulos de anticorpos anti-Tg está associado a mau prognóstico.

Anticorpos para o receptor do hormônio estimulador tireoidiano

O hipertireoidismo da Doença de Graves é mediado pela ação de autoanticorpos da Classe da IgG que se ligam ao receptor do TSH e ativam a via de sinalização de AMPc. A concentração sérica destes anticorpos pode estar relacionada com hiperfunção da glândula tireoide. Dois tipos de sistemas metodológicos estão em uso: o primeiro mede a capacidade de autoanticorpos de inibir a ligação do TSH marcado ao seu receptor em extratos proteicos enriquecidos em membrana de tecido da tireoide (Inibição da interação entre TSH e imunoglobulina ou TBII), e o segundo o aumento das concentrações de AMPc em extratos proteicos após a estimulação com as IgGs do paciente (anticorpo estimulador tireoidiano ou TsAb). Durante o período de elevação da atividade tireoidiana, estes métodos apresentarão resultados positivos em 90-95% dos pacientes.

O conhecimento da concentração dos anticorpos contra o receptor do TSH em pacientes com Doenças de Graves durante a gravidez é de valor prognóstico: os bebês de indivíduos com altos títulos de anticorpos durante o terceiro trimestre possuem aumento do risco neonatal de hipertireoidismo secundário devido à passagem transplacentária de autoanticorpos maternos. Este quadro é transitório, normalizando quando os anticorpos maternos desaparecem da circulação da criança.

Outros anticorpos contra o receptor de TSH (anticorpos “inibitórios”), apesar de não demonstrados com frequência, podem inibir a função da tireoide e levar ao hipotireoidismo; os efeitos predominantes (estimulação *versus* inibição) podem variar no mesmo paciente com o tempo. No entanto, a estimulação é muito mais encontrada.

Anticorpos e oftalmopatia da Doença de Graves

A etiologia da oftalmopatia da Doença de Graves, que está presente em aproximadamente um terço dos pacientes, ainda é pouco entendida, mas evidências recentes sugerem que o desenvolvimento de autoimunidade e o cigarro estão associados à patogênese. O músculo orbital, o tecido conectivo e adiposo são infiltrados por linfócitos e macrófagos. O compartimento extracelular dos músculos extraoculares e do tecido fibroadiposo orbital se tornam edemaciados devido ao aumento da produção de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos e pré-adipócitos orbitais. Respostas autoimunes a antígenos tireoidianos estão frequentemente presentes na oftalmopatia de pacientes com Doença de Graves. O candidato mais promissor para ser o autoantígeno é o receptor do TSH que é expresso no tecido conectivo orbital e em particular no tecido adiposo (pré-adipócitos). É mais provável que os anticorpos ativem os adipócitos orbitais através da interação e ativação de vias de sinalização via receptor do TSH de uma maneira mais branda que aquela que ocorre nas células tireoidianas, explicando por que a oftalmopatia é frequentemente, mas não sempre, associada à estimulação da glândula. A ativação do receptor do fator de crescimento similar à insulina (IGF-1) também tem sido proposta.

Imagens da tireoide

A radiografia padrão fornece informação limitada no caso de aumento do tamanho da tireoide e não é rotineiramente utilizado. O raio-X do tórax pode mostrar uma massa mediastinal superior em pacientes com extensão retroesternal do bócio, e a presença de desvio da traqueia com ou sem estreitamento do lúmen pode também ser notado.

O ultrassom pode demonstrar o tipo de hipertrofia (difusa ou localizada) e a natureza (sólida ou cística, singular ou múltipla) dos nódulos tireoidianos. No entanto, não é possível excluir definitivamente o câncer usando esta técnica de imagem e a biópsia do nódulo é necessária. O uso da ultrassonografia tem aumentado com objetivo de fornecer melhor qualidade na realização de aspirações com agulhas finas dos nódulos. O exame de Doppler colorido tem sido mais utilizado para distinguir

entre a tireotoxicose induzida por amiodarona tipo 1 (aumento da captação) e a tipo 2 (diminuição/ausência da captação); estas condições serão discutidas posteriormente neste capítulo.

A habilidade da tireoide de concentrar radioisótopos de iodo e outras moléculas tem sido empregada por muitos anos para identificar áreas dentro da glândula que são ou não funcionalmente ativas. Tais sistemas de imagens são de particular valor na avaliação dos nódulos, já que a presença de tecido sólido não funcional está relacionada com maior risco de desenvolvimento de câncer. Apesar de apresentar limitações, o nível geral de atividade da glândula também pode ser analisado.

Cintilografia da tireoide

Usando administração intravenosa de radioisótopos e câmera de cintilação, imagens qualitativas do tecido tireoidiano funcional podem ser obtidas e a proporção da captação total da glândula pode ser quantificada. Um dos isótopos disponíveis, o ^{99m}Tc, administrado intravenosamente como pertecnetato, é concentrado dentro da glândula, mas não é incorporado nos hormônios tireoidianos e por isso difunde para fora da glândula. Além disto, possui meia-vida curta, o que significa que altas doses podem ser administradas sem que uma dose grande de radiação seja entregue para a tireoide. As imagens da glândula são feitas após 20 minutos da injeção.

Uma das desvantagens do emprego deste radioisótopo é que ele é não confiável para identificar glândulas retroesternais (confusão que pode surgir) e a falta de informação a respeito da incorporação de iodo. O uso de radioisótopos contendo iodo resolve este problema, o ¹²³I talvez seja o melhor isótopo para realizar imagens da tireoide em comparação com outros isótopos de iodo, já que bem menos radiação é transferida para a glândula. O iodo-131, que contém mais energia e meia-vida mais longa, é utilizado quando se quer observar tecido tireoidiano profundo ou existe a necessidade de detectar e tratar por radiação o carcinoma tireoidiano metastático.

Quantificando a proporção de dose de isótopo total administrado concentrado dentro da glândula tireoide durante um dado período de tempo, é possível estimar a sua atividade, sendo que o aumento da captação está relacionado com o aumento da atividade e vice-versa. No entanto, a captação de isótopos de iodo pode ser criticamente influenciada por muitos fatores (dieta contendo iodo, medicamentos com iodo em sua composição como a amiodarona e administração prévia de meio de contraste contendo iodo para investigações radiológicas) e os resultados devem ser interpretados cautelosamente. Por este motivo, testes bioquímicos da função tireoidiana substituíram estudos de captação. No entanto, estes estudos são utilizados na identificação de pacientes com hipertireoidismo e de testes de captação com resultados insignificantes para aqueles onde a terapia com ¹³¹I seria inapropriada.

Teste de descarga de perclorato

Raramente, o hipotireoidismo e/ou o bócio resultam de defeitos nas enzimas responsáveis pela incorporação do iodo aos hormônios da tireoide. Nestes casos, o iodo será aprisionado dentro do tireócito, mas não será adicionado. O perclorato, dado oralmente com perclorato de potássio, inibirá o transporte ativo de iodo através da membrana do tireócito e levará a não incorporação do iodo.

HIPERTIREOIDISMO

Características clínicas

Os sintomas clínicos e sinais que são resultado do hipertireoidismo estão sumarizados na [Tabela 19.3](#). O quadro clínico pode ser modificado pela presença de outras doenças sistêmicas e depende da idade do paciente. Algumas das desordens tireoidianas produzem, elas mesmas, sinais físicos característicos, por exemplo, manifestações orbitais e cutâneas da Doença de Graves. As alterações observadas são descritas a seguir.

TABELA 19.3 Os sintomas e sinais do hipertireoidismo

	Comuns	Não comuns
Sintomas	Aumento de irritabilidade Aumento da sudorese Intolerância ao calor Palpitação Letargia Perda de peso Falta de ar Aumento do movimento do intestino	Aumento do apetite Inchaço das pernas Irregularidade menstrual Diarreia verdadeira Perda de apetite Ganho de peso
Sinais	Taquicardia Bócio Calor, periferias úmidas	Eritema palmar Baqueteamento digital Esplenomegalia

Tremor
Arritmias
Sinais oculares
Miopatia proximal
Ruído tireoideano
Falência cardíaca
Onicólise
Fraqueza muscular

Pretibial
Mixoedema
Ginecomastia

Sistema cardiovascular

Muitas das manifestações do hipertireoidismo estão associadas ao aumento da demanda do sistema cardiovascular. Altas concentrações circulantes de hormônios tireoideanos têm efeito estimulatório direto no músculo cardíaco. A frequência cardíaca e o volume de sangue estão ambos aumentados no repouso (incluindo durante o sono) e a resistência vascular periférica está reduzida, elevando o débito cardíaco em pacientes com doença cardiovascular preexistente. Falência cardíaca evidente também pode ser resultado de arritmias. Palpitação/fibrilação atrial é observada em mais de 10% dos pacientes com hipertireoidismo e pode ser uma característica presente em alguns casos. Indivíduos que sofrem de dor isquêmica no tórax normalmente percebem que a angina piora como resultado da elevação da demanda metabólica imposta ao miocárdio.

Crise tireoideana

Hipertireoidismo florido pode levar a doença com risco de morte (“crise” ou “tempestade” tireoideana). Nessas – felizmente incomuns – casos, sintomas e sinais cardiovasculares são predominantes. O colapso circulatório é característico e resulta de arritmias e de insuficiência cardíaca, normalmente em indivíduos jovens com tireotoxicose prolongada. Apesar do débito cardíaco estar multiplicado por dois, o aumento do volume sanguíneo e da pré-carga causa aumento da pressão ventricular, desencadeando congestão pulmonar e periférica. Estratégias farmacológicas para corrigir anormalidades do ritmo cardíaco geralmente não obtêm sucesso devido à presença do hipertireoidismo. Soluções para controlar o hipertireoidismo rapidamente (usando doses grandes de medicamentos antitireoideanos, incluindo iodo) durante o tratamento dos sintomas é essencial. Medicamentos β -bloqueadores como o propranolol são administrados, e medidas para acalmar o paciente são requeridas. O uso de esteroides sob essas circunstâncias pode ter valor adicional.

Sistema gastrointestinal

A perda de peso é uma característica clássica do hipertireoidismo, ocorrendo frequentemente, apesar do aumento do apetite. O aumento da mobilidade gastrointestinal eleva o movimento intestinal, embora não ocorra diarreia geralmente. Náuseas e vômitos são menos comuns, mas podem preceder uma crise de tireotoxicose. No hipertireoidismo severo, a função hepática pode ser prejudicada, observando-se hipoalbuminemia e elevação da atividade plasmática das aminotransferases e da fosfatase alcalina. Paradoxalmente, a concentração da fosfatase alcalina (de origem hepática e óssea) pode aumentar mais inicialmente após o tratamento, o que é resolvido depois de 2-3 meses.

Sistema nervoso central e periférico

Hipercinesia generalizada é frequentemente observada em indivíduos com hipertireoidismo, normalmente acompanhada de instabilidade emocional. Tremores dos dedos também são característicos. Os pacientes reclamam da dificuldade de dormir, apesar do intenso cansaço.

Sistema locomotor

A fraqueza muscular afeta particularmente os músculos proximais. A etiologia desta fraqueza está relacionada à redução da fosforilação da creatina. A biopsia muscular mostra perda de fibras musculares do tipo IIb, as quais são substituídas por tecido adiposo e ocasionalmente infiltrado linfocítico. Estas alterações são revertidas quando o eutireoidismo é restaurado, mas a força muscular pode demorar semanas ou meses para voltar aos níveis normais. Paralisia periódica, associada a hipocalemia durante momentos de fraqueza, é também observada no hipertireoidismo, particularmente em indivíduos com descendência oriental. A miastenia grave é encontrada em aproximadamente 1% dos pacientes com Doença de Graves e, similarmente, quem sofre de miastenia tem aumento da incidência de Doença de Graves.

Sistema respiratório

Como parte da miopatia generalizada, a função do músculo respiratório pode ser prejudicada e a complacência pulmonar pode ser reduzida. A dispneia pode resultar destas modificações e a falta de ar secundária à disfunção cardíaca pode ser exacerbada. Todas estas alterações são reversíveis com terapia antitireoideana adequada.

Cabelo e pele

A concentração de hormônios tireoidianos elevada por períodos prolongados, resulta comumente em perda difusa de cabelo; as unhas se tornam quebradiças e se descolam do leito ungueal (onicólise). Eritema palmar pode ser encontrado; a pele fica quente e úmida devido ao aumento do fluxo sanguíneo cutâneo e do suor.

O esqueleto

O hipertireoidismo prolongado pode resultar em significativa perda de minerais do esqueleto, o que resulta em aumento da remodelação óssea, com a reabsorção excedendo a incorporação. A hipercalcúria e hiperfosfatúria são observadas e o aumento da excreção urinária de hidroxiprolina reflete o aumento da remodelação do colágeno. Apesar de a hipercalcemia ser comumente encontrada em indivíduos com hipertireoidismo, ela é usualmente leve e resolvida com terapia antitireoidiana.

Os rins: balanço entre sais minerais e água

Indivíduos com hipertireoidismo normalmente reclamam de aumento da sede e poliúria leve, mesmo na ausência de hipercalcemia ou hiperglicemia. A osmorregulação pode ser perturbada, mas raramente tem significado clínico. As concentrações de sódio e potássio usualmente não se alteram, mas a excreção urinária de magnésio está aumentada e a concentração plasmática está baixa.

Outros sistemas endócrinos

Em pacientes mulheres com hipertireoidismo, irregularidades menstruais ocorrem às vezes, com fluxo escasso e/ou ciclo irregular. Apesar de os ciclos continuarem ovulatórios, a fertilidade é significativamente reduzida. Em geral, a concentração plasmática dos hormônios esteroidais femininos estão reduzidos como consequência do aumento de proteínas ligadoras, porém a concentração total dos hormônios esteroidais pode estar elevada. O metabolismo preferencial do andrógeno a estrógeno pode ser responsável pela ginecomastia observada em uma pequena proporção de homens com hipertireoidismo.

A reciclagem do cortisol está aumentada no hipertireoidismo, mas as concentrações basais permanecem normais e a resposta ao estresse é preservada na ausência de desordens da adrenal ou da pituitária.

Hipertireoidismo na velhice

Apesar de a perda de peso ser variável, a presença de anorexia leva à suspeita clínica de câncer. Os pacientes estão frequentemente cansados e são aposentados por causa da reduzida mobilidade que ocorre devido à miopatia proximal, e o termo “tireotoxicose apática” tem sido usado para descrever este quadro. A fibrilação atrial, que está associada a falência cardíaca, é um sintoma comum em pacientes com mais de 70 anos, especialmente naqueles com bócio multinodular e que possuem hipertireoidismo há alguns anos. A osteoporose coexistente será acelerada. Os doentes idosos frequentemente apresentam uma única característica de hipertireoidismo (p. ex., perda de peso, fibrilação atrial) sem outra característica sistêmica, o que é mais comumente visto em pacientes mais jovens.

Causas do hipertireoidismo

A [Tabela 19.4](#) lista as causas do hipertireoidismo e sumariza a patogênese de cada uma delas.

TABELA 19.4 As maiores causas de hipertireoidismo

Causa	Patogênese
Doença de Graves	Hipertireoidismo devido à presença de anticorpos contra o receptor de TSH
Bócio tóxico multinodular	Função autônoma nas áreas de nódulo
Nódulo tóxico	Nódulo com funcionamento autônomo
Excesso crônico de iodo	Elevado iodo tireoidiano ± áreas de funcionamento autônomo da glândula ou anticorpos tireoidianos estimuladores
Tireoidite	Fenômeno transiente que resulta da liberação dos hormônios tireoidianos armazenados da glândula danificada
Tumor pituitário secretor de TSH	Liberação inapropriada de TSH, o qual estimula a tireoide
Amiodarona	Quantidade elevada de iodo; alteração do metabolismo dos hormônios tireoidianos
Tireotoxicose factícia	Administração exógena de hormônios tireoidianos
Tecido tireoidiano ectópico	Tecido tireoidiano funcionalmente ativo e autônomo presente em tumores extratireoidianos
Tumores trofoblásticos	Secreção de estimuladores da tireoide

Todos os casos de hipertireoidismo apresentam diminuição da concentração de TSH (exceto aqueles devido à secreção de TSH inapropriada pela glândula pituitária, como descrito posteriormente). Os hormônios T4 e T3 estão elevados, ainda que a tireotoxicose T3 verdadeira esteja presente. O diagnóstico bioquímico específico e testes imunológicos estão delineados a seguir.

Durante o seguimento da resposta ao tratamento do hipertireoidismo, o TSH deve ser medido, mas como se sabe que a supressão do TSH pode persistir por um período de tempo variável após a restauração das concentrações normais de T4 e T3 livres, as medidas de TSH não deveriam ser utilizadas sem suporte. Os autores recomendam, que idealmente, a medição das concentrações de T4 e T3 livres devem ser realizadas concomitantemente com a de TSH até o TSH secretado retornar ao normal.

Doença de Graves

A Doença de Graves, uma condição autoimune de etiologia desconhecida, é caracterizada pela presença de hipertrofia difusa da tireoide, envolvimento do tecido orbital (oftalmopatia de Graves) e, menos comumente, acometimento da pele (mixoedema pretibial e acromegalia tireoidiana), além de disfunção da tireoide. A doença afeta principalmente mulheres, com proporção de mulheres/homens de 6:1, e com pico de incidência aos 40-50 anos. Como outras desordens autoimunes, existe predisposição herdada para desenvolvê-la, apesar de outros membros da família poderem apresentar com maior frequência hipo do que hipertireoidismo. O excesso de iodo pode induzir o hipertireoidismo em indivíduos suscetíveis, e estudos observacionais indicaram uma relação entre o estresse, como a perda de um ente próximo, e o aparecimento do hipertireoidismo meses depois. Somando-se a isso, já é bem estabelecido que o estresse pode modificar a resposta imunológica.

A Doença de Graves também é observada após recuperação do sistema imune depois de um período de imunossupressão. Isto ocorre em aproximadamente 3% dos pacientes com imunodeficiência adquirida causada pelo vírus HIV que iniciaram a terapia retroviral e em 15% dos indivíduos com esclerose múltipla que estão em tratamento com o anticorpo monoclonal Campath® por 9-12 meses, momento que ocorre a repovoação de linfócitos T.

Envolvimento da tireoide. Na Doença de Graves, a hipertrofia da tireoide (bócio) é tipicamente moderada e difusa, e a glândula apresenta consistência macia. Devido ao aumento do fluxo sanguíneo pela glândula hiperativada, um ruído vascular pode ser ouvido.

Olhos. Pessoas com hipertireoidismo aparentam estar olhando fixamente para um local, isso ocorre porque a esclera é vista anteriormente e abaixo da íris (retração da pálpebra). Os indivíduos também possuem uma tendência de movimentar as pálpebras com atraso por trás do globo ocular à medida que olham para baixo (retardo das pálpebras). Estes sinais estão presentes em qualquer paciente com hipertireoidismo. Sinais orbitais e sintomas adicionais e específicos podem ser achados em pacientes com Doença de Graves (Fig. 19.8). Alterações similares ocorrem raramente com outras patologias tireoidianas autoimune como a tireoidite de Hashimoto e as listadas na Tabela 19.5. Indivíduos com oftalmopatia de Graves devem ser tratados por uma clínica ocular multidisciplinar, com a atuação de oftalmologistas e endocrinologistas.



FIGURA 19.8 ■ O aparecimento de um paciente com oftalmopatia de Graves severa. Proptose ocular significativa, inchaço periorbital, quemose e infecção da conjuntiva estão presentes. A pupila dilatada à esquerda é uma consequência do uso de colírio midriático e não devido ao processo da doença. (© University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff Medical Illustration Dept).

TABELA 19.5 Os sinais oculares achados na tireotoxicose

Sinal	Resultado do exame
Proptose ^a	Protusão do globo ocular
Retração da pálpebra	Esclera visível acima/abaixo da íris
Atraso da pálpebra	Movimento com atraso das pálpebras atrás do globo ocular
Oftalmoplegia ^a	Incapacidade de movimento ocular total levando à diplopia
Quemose ^a	Edema da bolsa da conjuntiva
Edema periorbital ^a	Edema e prolápio orbital Gordura presente ao redor dos olhos
Infecção por conjuntivite ^a	Resposta inflamatória
Músculo ocular visível ^a	Aumento do músculo extraocular o qual é visível anteriormente
Perda da visão ^a	Neuropatia óptica compressiva ou exposição da córnea com cicatrizes
Ptose palpebral (raramente)	Inclinação da pálpebra superior

^aSinais oculares mais específicos de Doença de Graves do que de tireotoxicose

Pele. Pacientes com Doença de Graves podem de vez em quando desenvolver lesões na pele púrpuras endurecidas, classicamente sobre a tíbia anterior. Existem áreas (mixoedema pretibial) que contêm grandes quantidades de glicosaminoglicanos e são observadas em indivíduos com altos títulos de anticorpos anti-TSH e oftalmopatia. A acromegalia (similar ao hipocratismo) ocorre, mas raramente.

Diagnóstico. O diagnóstico da Doença de Graves não é difícil quando a típica tríade do hipertireoidismo, bócio e envolvimento extratireoidiano é observada. A presença de anticorpos anti-TSH tem o suporte do aumento difuso da captação de radioisótopos na cintilografia. (Fig. 19.9A)

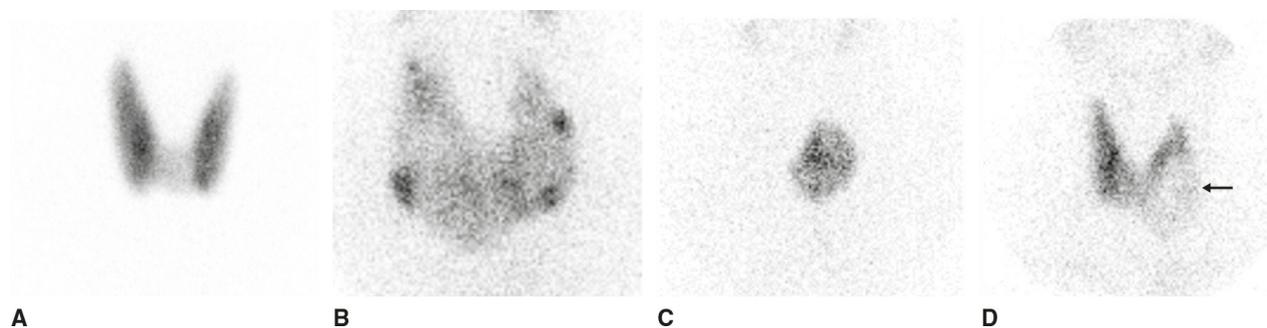


FIGURA 19.9 ■ Varreduras de pacientes com vários distúrbios da tireoide usando isótopos. A figura mostra imagens digitalizadas com ^{99m}Tc (A) Doença de Graves mostrando captação difusa característica do isótopo; (B) bócio multinodular com captação irregular de isótopo e a atividade inadequada em relação aos nódulos funcionando de forma autônoma; (C) adenoma tóxico causando “tireotoxicose T3”. A secreção de TSH suprimida leva à atrofia do tecido tireoidiano normal, que é recuperado após a remoção do adenoma por cirurgia ou ablação com ¹³¹I; (D) um “nódulo frio” com absorção reduzida em relação ao resto da glândula. A aspiração com agulha fina revelou carcinoma papilífero, o qual foi confirmado histologicamente após tireoidectomia.

História natural. A história natural do hipertireoidismo da Doença de Graves é caracterizada por sucessivas recaídas e remissões ao longo de muitos anos na maioria dos pacientes. Em aproximadamente 30% ocorre um episódio único de hipertireoidismo, persistente por alguns meses, seguida de prolongada remissão e o desenvolvimento de eventual hipotireoidismo 10-20 anos depois. Infelizmente, não é possível pela primeira vez identificar quais pacientes irão manifestar este quadro. O tratamento com medicamentos antitireoidianos, que não influenciam a história natural da patologia, são administrados por um período de 9-18 meses, deste modo identificando o paciente com “episódio único” e evitando o uso desta terapia.

Tratamento. Existem 3 formas de tratamento do hipertireoidismo presente na Doença de Graves: medicação antitireoidiana, cirurgia e ¹³¹I. Todos são efetivos, mas nenhum deles é perfeito. A terapia com os medicamentos oferece a única chance de remissão duradoura sem causar hipotireoidismo. No entanto, este tratamento é necessário por um período de 9-18 meses em muitas situações e a frequência de sucesso é menor que 50%. A cirurgia ou terapia com iodo radioativo causa rápido controle do hipertireoidismo, no entanto, o indivíduo fará a reposição de hormônios tireoidianos a vida toda. O tratamento com ¹³¹I pode estar associado ao aumento da concentração de anticorpos anti-TSH e na piora da oftalmopatia e é absolutamente contraindicado durante a gravidez ou no puerpério. A cirurgia é normalmente mais segura e efetiva, porém existem os riscos da anestesia e de prejuízo as cordas vocais transiente ou permanente hipoparatiroidismo. Essas complicações, no entanto, são minimizadas por cirurgões experientes.

Os fármacos antitireoidiano carbimazol (e sua forma ativa metimazol) e propiltiouracil exercem suas ações principalmente pela inibição da enzima tioperoxidase e, desta maneira, da síntese dos hormônios tireoidianos. O tratamento é administrado por 9-18 meses. Tratamentos por períodos mais curtos estão associados a alta frequência de recaída, mas tratamentos por tempos maiores não apresentam vantagens. As doses podem ser administradas de maneira titulada ou como parte do regime de “bloqueio e reposição” usando tanto o carbimazol como a tireoxina. Ambas as estratégias são igualmente efetivas, mas o regime de bloqueio e reposição, leva à melhora mais estável da função da tireoide e frequência reduzida de visitas, porém podem estar associadas a mais efeitos colaterais. A remissão prolongada é somente alcançada em 30-40% dos casos: indicadores de prognóstico adverso incluem jovens, homens, pré-tratamento com altas concentrações de T3, a presença de bócio e a persistência de anticorpos antirreceptor de TSH ao fim do período de tratamento. Como os medicamentos não afetam a secreção dos hormônios tireoidianos, normalmente ocorre um atraso de 4-8 semanas antes da homeostasia ser restaurada. No entanto, a persistência de altos títulos de anticorpos contra o receptor do TSH ao fim da terapia está associada a aumento do risco de recaída. Não existe um fator preditivo que seja suficiente para guiar a decisão clínica e testes são atualmente recomendados somente para o diagnóstico e não com o objetivo de determinar o prognóstico.

O alívio dos sintomas pode ser obtido em quase todos os pacientes que também usam fármacos β -bloqueadores nas primeiras semanas de terapia, reduzindo os tremores e a taquicardia. Em pacientes grávidas, o monitoramento cuidadoso é necessário com o objetivo de manter a dose de medicamentos antitireoidianos mínima, especialmente durante o último trimestre, já que estes compostos atravessam a placenta e podem levar ao hipotireoidismo do feto. O tratamento “bloqueio e reposição” não deve ser usado porque o T4 não atravessa a barreira placentária com eficiência. É geralmente recomendado que as concentrações de T3 e T4 livres sejam mantidas no nível mais alto para assegurar a transferência efetiva de hormônios tireoidianos para o feto e eliminar a ação dos fármacos antitireoidianos.

O iodo-131 pode ser usado terapêuticamente para tratar o hipertireoidismo causado pela Doença de Graves e outras desordens tireoidianas. O radioiodo age inicialmente interferindo na incorporação do iodo, mas depois inibe - predominantemente a proliferação de tireócitos, já que possui efeitos deletérios à glândula, controlando, desta maneira, a atividade elevada da tireoide, depois de um intervalo de semanas ou meses. O maior efeito colateral desta forma de terapia é o hipotireoidismo a longo prazo, que afeta 80% dos pacientes no primeiro ano, se a dose padrão de 400 MBq é utilizada. Em alguns indivíduos, ocorre aumento transiente da concentração dos hormônios tireoidianos nas primeiras semanas após a terapia com radioiodo. Em pacientes com Doença de Graves, pode ocorrer piora da oftalmopatia, e nestes pacientes é recomendado que o tratamento profilático de 6-8 semanas com radioiodo e/ou corticoides seja evitado (p. ex. prednisolona 20 mg sendo reduzido pra 5 mg a cada duas semanas). A oftalmopatia de Graves está associada ao fumo e parar de fumar é aconselhável antes do tratamento com radioiodo. Não existem evidências do aumento do risco de neoplasias malignas após doses terapêuticas de radioiodo. A dose deve ser repetida se o hipertireoidismo persistir após seis meses. Importante observar que o hipotireoidismo transiente aos três meses é ocasionalmente visto, com retorno da tireotoxicose após seis meses de tratamento, o qual deve ser repetido.

A tireoidectomia é o tratamento extremamente efetivo para Doença de Graves. Os pacientes passam a apresentar eutireoidismo antes da cirurgia com o uso de medicamentos antitireoidianos. Em alguns centros, a terapia é interrompida duas semanas antes da cirurgia, sendo substituído por iodado de potássio; o que reduz o tamanho e a vascularização da glândula, tornando a operação mais fácil. Para evitar os riscos de recaída e necessidade de uma nova cirurgia, a tireoidectomia quase total (mais do que a subtotal) é agora rotineiramente realizada, sendo que o tratamento com hormônios tireoidianos é imediatamente administrado.

Tratamento da oftalmopatia de Graves. Um terço dos pacientes com Doença de Graves tem envolvimento dos olhos; sendo que a perda da visão é um acontecimento mais raro, mas pode ocorrer em 3-5% dos pacientes não tratados. Adicionalmente, a maioria dos pacientes apresentam piora da qualidade de vida e aumento da ansiedade devido à aparência desfigurante dos olhos, a qual é facilmente reconhecida. No entanto, alguns pacientes sofrem por meses e anos antes do diagnóstico, o qual pode não ser feito em pacientes sem sintomas, pacientes com doença unilateral ou em pacientes com eutireoidismo que apresentaram orbitopatia anterior ou posterior ao desenvolvimento do hipertireoidismo. Estratégias gerais incluem parar de fumar e manter a homeostasia da tireoide. A terapia com radioiodo deve ser evitada em indivíduos com oftalmopatia de moderada a severa (a seguir), mas deve ser administrada com glicocorticoides em casos leves. Medidas locais, p. ex. lubrificantes, pomadas e prismas corretivos serão adequados para doença leve. Os glicocorticoides são a primeira linha de terapia na doença ativa de moderada a grave. Outros tratamentos que já foram testados foram ciclosporina, metotrexato, administração intravenosa de imunoglobulinas, radioterapia orbital, depleção de linfócitos B com agentes químicos e rituximabe. O selênio é um antioxidante com ação anti-inflamatória não específica e tem sido mostrado que reduz os sintomas da oftalmopatia leve.

Bócio tóxico multinodular

O hipertireoidismo surge inicialmente em forma multinodular em uma população mais velha com maior frequência que a Doença de Graves; os pacientes tipicamente têm mais de 50 anos, com a proporção de fêmeas sendo mais afetadas.

Características clínicas. Os sintomas cardiovasculares do hipertireoidismo tendem a ser mais proeminentes neste grupo de pacientes, frequentemente mais velhos, apesar de todas as características do hipertireoidismo mencionadas anteriormente serem observadas. O bócio é classicamente nodular e pode ser grande, frequentemente presente por muitos anos antes da disfunção tireoidiana se desenvolver.

Diagnóstico. O diagnóstico bioquímico do hipertireoidismo nesta situação é bastante simples, pois se observa supressão do TSH, apesar das concentrações de hormônios tireoidianos não estarem tão elevadas, em alguns casos alcançando o limite maior do que o normal. Anticorpos antitireoidianos usualmente não estão presentes. A cintilografia da tireoide mostra captação desigual do isótopo, com observação de áreas quentes e frias (Fig. 19.9B). A captação do radioiodo pode estar acima ou abaixo dos níveis normais, mas usualmente não está tão elevada, e o ultrassom da tireoide pode ser usado para confirmar a natureza multinodular da glândula.

Tratamento. Em geral, o radioiodo é o tratamento de escolha em pacientes com bócio tóxico multinodular, já que invariavelmente a recaída ocorre após o fim da terapia com fármacos antitireoidianos. O tratamento com medicamentos antitireoidianos pode ser utilizado até o radioiodo ser efetivo. Quando o aumento da tireoide causa sintomas devido à compressão, a cirurgia deve substituir o tratamento com radioiodo.

Adenoma tóxico

Os adenomas da tireoide correspondem a 5% dos casos de hipertireoidismo. Metade destes pacientes tem “tireotoxicose do T3” e o hipertireoidismo resultante normalmente é leve.

Diagnóstico. Na cintilografia da glândula aparecem áreas de alta captação na região do nódulo, com diminuição das outras áreas, que são normalmente responsivas (Fig. 19.9C).

Tratamento. Pacientes com adenoma tóxico podem ser tratados com sucesso também com radioiodo, o qual é concentrado no adenoma hiperfuncionante, ou por cirurgia. O tratamento com radioiodo é usualmente o escolhido e o hipotireoidismo após o tratamento é menos comum do que na Doença de Graves.

Tumor da pituitária secretor que hormônio estimulador da tireoide

Muito raramente, adenomas da glândula pituitária que secretam TSH (TSHomas) podem levar ao hipertireoidismo.

Diagnóstico. A chave bioquímica para fazer o diagnóstico é a secreção persistente de TSH apesar da produção elevada de hormônios tireoidianos. O diagnóstico diferencial observa resistência aos hormônios tireoidianos (p. 408), a medicamentos (amiodarona/anfetamina), e doença psicótica aguda. A interferência de um ou mais testes funcionais sempre deve ser excluído, por exemplo através da repetição de outro exame. Nos TSHomas, concentrações circulantes altas da subunidade α do TSH podem ser encontradas no soro, a secreção de TSH não é aumentada pela administração de TRH, o bócio está presente e não são encontradas evidências de doença autoimune da tireoide. A MRI ou CT imagens da tireoide são realizadas, mas não antes de o diagnóstico bioquímico ser estabelecido, pois a lesão pode ser muito pequena para ser visualizada e também porque microadenomas não funcionais são encontradas na pituitária. Quando são grandes, a lesão da pituitária pode produzir dano local, com redução ou perda da secreção de outros hormônios da pituitária anterior e prejuízo do campo visual. Os adenomas da pituitária secretores de TSH também podem cossecretar outros hormônios da pituitária anterior como a prolactina e o hormônio do crescimento.

Tratamento. O tratamento consiste na retirada cirúrgica do tumor ou, alternativamente, redução farmacológica da secreção de TSH. A ação a longo prazo do análogo de somatostatina, octreotida, reduz a secreção de TSH e o tamanho do tumor em casos individuais e agonistas dopaminérgicos como a bromocriptina e cabergolina podem ser efetivos. A terapia antitireoidiana ablativa levará ao controle do hipertireoidismo, mas não resolverá o problema primário e, portanto, geralmente não é indicada.

Outras causas de hipertireoidismo

Em alguns casos discutidos a seguir, o termo “hipertireoidismo” não é aplicável, já que a elevação de hormônios tireoidianos é originada de áreas extratireoidianas. No entanto, este termo será utilizado para representar situações clínicas e bioquímicas onde se observa excesso de hormônios tireoidianos.

Iodo. Em indivíduos com bócio devido à deficiência prévia de iodo, a administração crônica de excesso de iodo na dieta pode induzir o estado de hipertireoidismo. Este fenômeno (algumas vezes chamado de fenômeno Jod-Basedow) ocorre particularmente em pacientes que já apresentaram algum grau de autonomia tireoidiana, o que já mascarou a falta de iodo. Em áreas repletas de iodo, um fenômeno similar pode ser observado, especialmente em indivíduos com bócio nodular e em alguns casos em que o hipertireoidismo é completamente revertido quando o iodo é retirado da dieta. A precisa relação entre a dose de iodo e a resposta tireoidiana é clara e complexa já que não é dependente somente da exposição individual inicial, mas também do esquema de administração do iodo; o tratamento com altas doses de iodo acelera a melhora do paciente, diferentemente da terapia crônica com doses moderadas. No hipertireoidismo causado pelo iodo, a captação está reduzida e a excreção urinária de iodo aumentada, coincidindo com a supressão do TSH e evidente elevação de T4 e com concentrações normais ou elevadas de T3.

Amiodarona. Este medicamento antiarritmico contém iodo e, na dosagem terapêutica, produz 6-12 mg de iodo livre por dia comparado com a dose de iodo recomendada que é de 0.2 mg por dia. Pode produzir anormalidades em testes de função tireoidiana em 50% dos pacientes, mas também pode induzir uma disfunção da tireoide verdadeira. A amiodarona tem a estrutura similar à dos hormônios tireoidianos e inibe a conversão periférica de T4 em T3 catalisada pela enzima iotironina desidrogenase D1. Portanto, as concentrações resultantes de T4 podem estar elevadas e as de T3 baixas, com aumento do rT3. O TSH pode aumentar transientemente durante as primeiras semanas de tratamento, mas em quatro meses, todos os pacientes com eutireoidismo terão esta concentração suprimida ou normal. O fármaco inibe tanto a captação de iodo pela tireoide como a entrada de T4 nas células e pode também desencadear tanto o hipo como o hipertireoidismo induzido pelo iodo. A frequência destas duas condições depende do consumo de iodo. Em áreas onde o consumo de iodo é alto (p. ex. Worcester, EUA), a amiodarona produz hipotireoidismo em quase 20% dos pacientes, enquanto o hipertireoidismo acontece em somente 2% dos indivíduos. Já na Itália, onde o consumo de iodo é baixo, o hipotireoidismo ocorre em 5% dos pacientes e o hipertireoidismo em 10%. Em pacientes com anormalidades da tireoide assintomática (p. ex. bócio multinodular ou Doença de Graves subclínica), a alta quantidade de iodo pode induzir tireotoxicose (tireotoxicose tipo I induzida por amiodarona) que é tratável com medicamentos antitireoidianos, no entanto a terapia também pode induzir tireoidite destrutiva (tireotoxicose tipo II induzida por amiodarona) a qual não é responsiva a este tratamento, mas é a esteroides. Ocasionalmente, a tireoidectomia de urgência é necessária na tireotoxicose refratária aos dois tratamentos. É importante, portanto, avaliar os pacientes, com dosagens de TSH basal, T4 e T3 livres e anticorpos anti-TPO, antes do início de tratamento com a amiodarona. Após o início do tratamento os testes de avaliação da função tireoidiana devem ser repetidos a cada seis meses. A longa meia-vida do medicamento significa que alterações nos testes da tireoide podem persistir após o fim da terapia.

Tireotoxicose factícia. Casos de hipertireoidismo ocorrem devido à automedicação de hormônios tireoidianos, tanto o T4 como o T3. A captação de radioiodo é baixa, o bócio está ausente e a concentração de tireoglobulina é baixa. A não ser que exista uma história prévia de autoimunidade da tireoide, os anticorpos estarão ausentes. O TSH será indetectável, as concentrações de T4 livre e total estarão altas, se os pacientes estiverem tomando T4, e suprimida, se os pacientes estiverem fazendo uso de T3, e as concentrações total e livre de T3 estarão altas em ambos os casos. Supervisão cuidadosa dos pacientes com avaliações seriais da função da tireoide no hospital pode ser necessária, e acompanhamento psicológico e aconselhamento podem ser requisitados depois do diagnóstico.

Tecido tireoidiano ectópico. O carcinoma tireoidiano folicular metastático raramente produz quantidades suficientes de hormônios tireoidianos para induzir o hipertireoidismo. Outros tumores, como o teratoma ovariano, podem conter tecido tireoidiano funcional suficiente para produzir sintomas e sinais de tireotoxicose; a captação de radioiodo isótopo endógeno será diminuída e o tecido funcional será evidente no tumor sob essas circunstâncias incomuns.

Outros estimuladores tireoidianos. Tumores trofoblásticos como o coriocarcinoma, hidatiforme mole e o carcinoma testicular embrionário metastático podem secretar hCG e desencadear o hipertireoidismo.

Hipertireoidismo subclínico. Este termo é usado para descrever pacientes com TSH sérico suprimido, mas concentrações normais de T3 e T4. O hipertireoidismo subclínico está presente em 0.5-3% da população e sua prevalência aumenta com a idade. A maioria dos pacientes é assintomática e volta a ter eutireoidismo com o tempo. No entanto, uma pequena proporção de indivíduos (1-5% por ano) desenvolverá hipertireoidismo (TSH inibido e altas concentrações de T3 e T4). Pacientes que têm os níveis de TSH diminuídos a quase zero (<0.01 $\mu\text{m/L}$) têm maior chance do que aqueles com supressão parcial (0.1-0.04 $\mu\text{m/L}$). Pacientes com hipertireoidismo subclínico apresentam alto risco de ter fibrilação atrial e osteoporose, e uma vez que a disfunção da tireoide é confirmada por um período de 6 meses, o tratamento pode prevenir complicações. Outras indicações de tratamento estão listadas no [Quadro 19.3](#). O radioiodo é geralmente usado nos casos de doença nodular, no entanto, esta forma de terapia é contraindicada em grávidas.

- Arritmias cardíacas
- Falência cardíaca congestiva
- Osteoporose
- Presença de sintomas do hipertireoidismo
- Bócio
- Gravidez
- Infertilidade

Hipertireoidismo ou doença não tireoidiana?

Pode ser difícil determinar se a supressão do TSH sérico e o aumento de T4 livre são devido à doença não tireoidiana (DNT) ou hipertireoidismo, especialmente se a concentração de T3 sérica está acima do limite normal. Níveis totais de T4 são incomuns nas DNT. Além disto, características como a oftalmopatia, bócio ou fibrilação atrial sem explicação podem favorecer o hipertireoidismo. Na ausência destes sinais clínicos, a avaliação de anticorpos antirreceptor de TSH e imagens utilizando isótopos podem ajudar a detectar a Doença de Graves e bócio nodular. Se ainda a dúvida persistir, testes para analisar a função da tireoide devem ser repetidos depois de 3-6 meses.

HIPOTIREOIDISMO

Características clínicas

As características clínicas observadas como consequência de baixa circulação de hormônios tireoidianos estão sumarizadas na [Tabela 19.6](#).

TABELA 19.6 Os sintomas e sinais do hipotireoidismo

	Comuns	Não comuns
Sintomas	Letargia Pele seca e grossa Discurso e atividade mental lenta Inchaço facial (edema) Intolerância ao frio Palidez Voz rouca Constipação Ganho de peso Cabelo seco e queda Fraqueza/rigidez Falta de ar	Anorexia Irritabilidade Menorragia Angina Surdez Falta de coordenação
Sinais	Edema periorbital/facial Palidez, pele seca Bócio Prostração Frio periférico Alopecia difusa Bradycardia Compressa do nervo mediano Atraso na fase de relaxamento dos reflexos	Psicose Derrames plerual/pericardial Ascite Ataxia cerebelar Galactorreia Hidrocele (machos)

Sistema cardiovascular

A redução do débito cardíaco durante o repouso, a periferia gelada devido à redução do fluxo sanguíneo cutâneo, a dilatação cardíaca observada ao raio-X de tórax em associação a efusão pericardial, que ocasionalmente leva à disfunção do miocárdio, são observadas durante o hipotireoidismo. Dor isquêmica no peito é incomum, ocorrendo em pacientes que apresentam hipotireoidismo e doença isquêmica do coração no momento em que recebem a primeira reposição com hormônios tireoidianos. As alterações cardíacas são revertidas com a correta terapia de reposição de hormônios tireoidianos.

Sistema gastrintestinal

A maioria dos indivíduos mostra ganho de peso moderado apesar de redução do apetite, devido primariamente a retenção de fluidos. A absorção intestinal de nutrientes pode ser afetada tanto pela redução da absorção como pelo aumento do trânsito intestinal. Os resultados bioquímicos da função hepática são usualmente normais.

Sistema nervoso periférico e central

Deficiência de hormônios tireoidianos no feto ou na vida neonatal, se não prontamente tratados, resulta em prejuízo irreversível para o sistema nervoso central (SNC), com anormalidades estruturais evidentes no exame histológico. O quadro clássico de hipotireoidismo congênito é felizmente raramente visto devido à introdução de testes em neonatos e da eficiência do tratamento, se iniciada logo cedo.

Em adultos, os defeitos neurológicos resultantes do hipotireoidismo são usualmente reversíveis. As características clínicas são retardo da função intelectual, com inanição, atividade mental lenta, sonolência e, ocasionalmente, um estado psicótico. A linguagem se torna mais lenta e a voz grossa o que ocorre devido ao edema das cordas vocais. Ataxia cerebelar pode ser observada em pacientes com hipotireoidismo prolongado e podem-se tornar irreversíveis se houver atraso no tratamento. Convulsões também podem ocorrer em casos severos. As manifestações do sistema nervoso periférico são comuns, com compressão do nervo mediano do pulso, sendo talvez o sinal mais conhecido (síndrome do túnel do carpo). O relaxamento dos tendões também ocorre com atraso.

Sistema locomotor

A rigidez muscular é uma reclamação comum no hipotireoidismo e se relaciona com a diminuição da frequência de relaxamento. Os músculos apresentam estrutura anormal ao microscópio, com perda das estrias, edema, tumefação das fibras e relativa deficiência de fibras do tipo II. A fraqueza muscular é com frequência evidente clinicamente e a atividade de enzimas musculares como a creatina quinase está aumentada.

Sistema respiratório

Alterações similares às descritas anteriormente também ocorrem com os músculos respiratórios, com função anormal dos músculos, levando em pacientes com doença pulmonar preexistente, à exacerbação da retenção de dióxido de carbono e apneia do sono. O raio-X do peito mostra derrame pleural.

Pele e cabelo

Aumento da ligação da água ocorre como resultado do depósito de mucopolissacarídeos na pele, como ocorre em outros tecidos. O edema resultante dá origem ao “mixedema”, o que é característico do paciente com hipotireoidismo. Anemia e hiper胡萝卜素emia estão associadas devido à ineficiência da conversão de β -caroteno em retinol, o que torna a pele pálida ou amarela, respectivamente. Os pelos do corpo caem, embora hoje em dia seja raro observar a perda do terço externo das sobrancelhas.

O esqueleto

A deficiência de hormônios tireoidianos no início da vida leva a anormalidades na epífise com redução acentuada do crescimento e diminuição da altura final. A baixa estatura pode ser uma característica isolada do hipotireoidismo na infância. Em comum com todas as doenças sistêmicas, o hipotireoidismo prolongado leva ao retardo do crescimento ósseo. A frequência de reciclagem óssea também é reduzida, causando diminuição do estoque de cálcio permutável. A concentração plasmática de cálcio e fosfato continuam normais. A atividade da fosfatase alcalina tende a ser baixa em crianças com hipotireoidismo.

Os rins: balanço entre água e minerais

O fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular estão ambos diminuídos, mas a quantidade total de água no corpo aumenta com o hipotireoidismo, levando ao prejuízo da excreção renal de água. A função osmorregulatória do hipotálamo e da glândula pituitária posterior estão anormais, contribuindo para a diminuição da excreção renal de água. Apesar das concentrações corpóreas de sódio aumentarem, o efeito de diluição leva à leve hiponatremia. Os níveis plasmáticos de creatinina e ureia se mantêm normais.

Sistema reprodutor

Em adultos de ambos os sexos, o hipotireoidismo leva à redução da libido e à infertilidade. A menorragia devido à falha na secreção de progesterona com ciclos anovulatórios é comum em fêmeas, bem como a oligospermia em machos. Tais modificações estão relacionadas à redução da secreção do hormônio luteinizante, particularmente nos casos de longa data. A concentração de gonadotrofina basal está, no entanto, dentro dos limites de normalidade, a não ser que alguma desordem da pituitária seja responsável pelo hipotireoidismo. A redução da globulina ligadora de hormônios sexuais leva ao aumento da

concentração de hormônios sexuais livres, com diminuição da quantidade de estrógeno e testosterona e alterações na síntese de hormônios esteroidais.

Outros sistemas

A reciclagem de cortisol está frequentemente reduzida e, em alguns pacientes, a resposta do cortisol a hipoglicemia está atenuada, no entanto, a resposta ao ACTH administrado exogenamente é normal. A hiperprolactinemia é um achado normal, resultante do aumento da secreção do TRH. A hiperprolactinemia está correlacionada ao grau de elevação do TSH, apesar de galactorreia ser infrequente.

A anemia normocrômica, a qual pode ser normo- ou macrocítica, é frequentemente observada e reflete a diminuição da produção de eritropoetina. A macrocitose e a deficiência de vitamina B₁₂ ocorrem concomitantemente devido à anemia perniciosa autoimune, mas a deficiência em resposta à vitamina B₁₂ disponível e a má absorção de folato podem contribuir. Se a menorragia for prolongada ou severa, a microcitose, mais do que a macrocitose, podem estar presentes como parte do quadro de deficiência de ferro. A concentração plasmática do fator de coagulação VIII e IX pode estar reduzida, causando sangramento leve que pode exacerbar a anemia. Os efeitos dos hormônios tireoidianos nos lipídeos foram descritos no início do capítulo. A absorção de glicose a partir do intestino e a captação pelos tecidos a partir do plasma são prejudicados, mas em pacientes com diabetes, a sensibilidade à insulina exógena é observada, provavelmente devido a redução da remoção da insulina.

Causas do hipotireoidismo

As causas do hipotireoidismo estão listadas na [Tabela 19.7](#).

A avaliação da concentração plasmática de TSH é o principal teste bioquímico para determinar o hipotireoidismo. À medida que a concentração dos hormônios tireoidianos diminui, a secreção de TSH aumenta e é usada para monitorar o estado da tireoide. A secreção de T3 é preferencialmente mantida na presença de altas concentrações de TSH que acompanham a diminuição da atividade da tireoide. A razão T3/T4, no entanto, aumenta e a concentração plasmática de T4 está melhor correlacionada com a atividade da tireoide do que os níveis de T3. A terapia de reposição do hipotireoidismo primário pode ser monitorada avaliando-se a concentração plasmática do TSH. Os problemas resultantes de falência da pituitária são descritos a seguir. A doença de Hashimoto e outras formas de tireoidite, são descritas na seção seguinte de tireoidite. Deve ser notado que nem sempre que se encontram níveis elevados de TSH, temos hipotireoidismo: o mais importante é o hipoadrenalismo, que resulta em leve a moderado aumento do TSH (com níveis de T4 livre normais), mas o tratamento com tireoxina (melhor do que esteroides) aumentará o metabolismo e precipitará a crise hipoadrenal fatal.

TABELA 19.7 Causas de hipotireoidismo

	Desordem	Patogênese
Primária (devido à desordem da glândula tireoide)	Tireoidite:	Destruição autoimune da glândula
	Hashimoto; pós-parto; Síndrome de Quervain (raramente); Riedel (raramente)	Dano inflamatório prolongado
	Mixoeidema primário	Fibrose da glândula
	Ablação	Atrofia da glândula; autoimunidade posterior em muitos casos
	Atireoide	Tratamento posterior ao radioiodo ou cirurgia; estrutura da glândula reduzida
	Dis-hormonogênese	Tecido tireoideano anormal ou ausente
	Fármacos	Síntese anormal dos hormônios tireoidianos
	Deficiência de iodo	Inibição da síntese dos hormônios tireoidianos ou indução de autoimunidade da tireoide
	Excesso agudo de iodo	Diminuição do iodo glandular; inibição da síntese dos hormônios
Secundária (devido à desordem extratireoideana)	Deficiência anterior da pituitária:	Perda da estimulação pelo TSH
	Tumores; depósitos granulomatosos; Síndrome de Sheehan; terapia destrutiva pós-pituitária; anormalidades de desenvolvimento; pós-lesão da cabeça	
	Disfunção hipotalâmica	Diminuição da estimulação da pituitária anterior pelo TRH

Mixoeidema primário

Em uma grande proporção de pacientes com hipotireoidismo primário, o bócio ou histórico de bócio não estará presente. Estes indivíduos possuem altas concentrações plasmáticas de TSH com baixos níveis de T4 total e livre, e a maioria apresenta

anticorpos antiperoxidase e/ou antitireoglobulina. Anticorpos que bloqueiam o crescimento da tireoide também foram descritos nestes pacientes. Enquanto a maioria dos pacientes poder apresentar o último estágio da tireoidite de Hashimoto com ausência de reconhecimento clínico nas fases iniciais da doença, claramente outros processos imunológicos podem ser responsáveis por alguns deles.

Pós-cirurgia e pós-radioiodo

Apesar de o desenvolvimento de hipotireoidismo após a cirurgia ou tratamento com ¹³¹Iodo na Doença de Graves ser usualmente permanente, ele pode ser temporário, especialmente nos primeiros 3-4 meses. Se for sintomático neste estágio inicial, os pacientes devem ser tratados com pequenas doses de tireoxina (50-75µg diariamente) e a necessidade de um tratamento contínuo avaliado em seis meses. Se as concentrações séricas de TSH permanecerem elevadas, a terapia com tireoxina será necessária pela vida toda e a dose precisa ser aumentada. Se os níveis séricos estão normais ou indetectáveis, a interrupção do tratamento com tireoxina por quatro semanas e a reavaliação da função tireoidiana são as ações apropriadas.

Hipotireoidismo congênito

Causas de hipotireoidismo congênito estão listadas no [Quadro 19.4](#). A detecção clínica de hipotireoidismo em neonatos pode ser difícil. Em muitos países desenvolvidos, programas de avaliação dos níveis de TSH ou T4 (realizados aos 6 dias de vida quando o teste para fenilcetonúria também é realizado) ficaram em operação por alguns anos com considerável sucesso. O desenvolvimento anormal da tireoide é responsável pela maioria dos casos de hipotireoidismo congênito. A cintilografia pode ser usada para ajudar no diagnóstico.

QUADRO 19.4

Causas de hipotireoidismo congênito

- Anormalidades estruturais
 - Glândula ausente
 - Sítio ectópico
- Defeitos enzimáticos (des-hormonogênese)
 - Transporte de iodo
 - Incorporação do iodo
 - Iodotirosinase de-halogenase
- Defeitos na secreção de iodoproteína
- Mutação no gene MCT8 (transportador de T3)
- Anticorpos maternos (transiente)

A incapacidade para incorporar o iodo aprisionado na tireoide pode ser reconhecida pelo teste de descarga de perclorato e usualmente é associado ao bócio. Pacientes com formas leves deste tipo de defeito também podem ter surdez (síndrome de Pendred), mas não são frequentemente neste caso de hipotireoidismo. O transporte ineficiente de iodo para dentro da glândula tireoide pode produzir tanto o bócio como o hipotireoidismo e serão encontrados em indivíduos com captação de iodo baixa. A inibição do transporte pode, em alguns casos, ser superado por altas doses de iodo oral, reduzindo o bócio e restaurando a função tireoidiana normal.

Deficiência da enzima iodotirosina de-halogenase produz deiodinação ineficiente da iodotirosina, pois grandes quantidades de mono- e di-iodotirosinas aparecem no sangue, e a deficiência de iodo pode resultar da perda pela urina de altas concentrações de metabólitos deaminados destas moléculas. Altas doses de iodo podem reduzir a severidade do hipotireoidismo e do bócio. Bioquimicamente, a administração parenteral de mono- e di-iodotirosinas será seguida da sua rápida excreção urinária e pode ser usado como teste diagnóstico para esta condição.

O desvio do iodo tireoidiano para iodoproteínas metabolicamente inativas ou menos ativas, mais do que os hormônios tireoidianos, podem levar ao hipotireoidismo. A captação do iodo radioativo será alta devido ao aumento da atividade de síntese direcionada pelo TSH dentro da glândula, e as quantidades anormais de produtos iodinados podem ser avaliadas no soro. A reposição com hormônios tireoidianos é necessária.

Anticorpos bloqueadores do receptor de TSH materno podem atravessar a placenta e produzir transiente hipotireoidismo no feto, o que é resolvido dentro de poucas semanas após o nascimento. Nestes pacientes, os valores de TSH são modestamente altos. Testes para dosar anticorpos antirreceptores do TSH distinguiriam estas crianças daquelas que necessitam de terapia de reposição com T4.

Tratamento com lítio

A terapia com lítio pode reduzir a síntese de hormônios tireoidianos de uma maneira similar aos efeitos agudos do iodo, mas comumente agrava qualquer doença autoimune já existente. Pacientes mulheres são mais frequentemente afetadas e autoanticorpos antitireoide estão sempre presentes. O lítio pode, no entanto, causar hipotireoidismo (em aproximadamente 14% das mulheres e 5% dos homens, se medicando com lítio) mas também, menos comum em causar o hipertireoidismo. Pacientes que são tratados com lítio devem fazer exames de função da tireoide a cada seis meses. Pacientes com lítio que possuem anticorpos anti-TPO têm aumento do risco de desenvolver disfunção da tireoide. O lítio tem sido usado no tratamento do hipertireoidismo e como adjuvante da terapia com radioiodo (já que aumenta a captação do radioiodo), mas por causa do seu potencial tóxico, esta prática não faz parte da rotina.

Terapia com citocinas

O tratamento com uma variedade de citocinas ([Tabela 19.1](#)) pode resultar em hipotireoidismo, o que é mais comum em pacientes com doença tireoidiana autoimune. Isto é mais comumente observado em pacientes em tratamento com interferon para hepatite viral. Normalmente esta reação é autolimitada, porém pode ser necessário o tratamento com tireoxina.

Iodo

Tanto o excesso como a falta de iodo na dieta podem resultar em hipotireoidismo.

Apesar de altas doses de iodo administradas oralmente desencadearem a supressão temporária da síntese de hormônios tireoidianos, o iodo pode raramente produzir hipotireoidismo duradouro, particularmente em indivíduos com tireoidite de Hashimoto.

A deficiência de iodo permanece sendo a maior causa, a nível mundial, de bócio e hipotireoidismo. O eutireoidismo clínico é frequentemente mantido pela produção preferencial de T3 e pela hiperfunção da tireoide compensatória, levando à formação do bócio.

Hipotireoidismo secundário

A perda do TSH, que direciona a função da tireoide, pode resultar de hipofunção da glândula pituitária. O reconhecimento da etiologia deste tipo de hipotireoidismo é crítico e usualmente feito pela observação da diminuição do T4 acompanhado por uma concentração inapropriadamente “normal” de TSH. Em alguns casos de hipotireoidismo secundário, o TSH pode estar ligeiramente aumentado. O aumento da razão T3:T4 não é visto neste tipo de hipotireoidismo, já que a regulação pelo TSH está ausente

Tratamento do hipotireoidismo

Coma mixoedema

O hipotireoidismo profundo pode produzir um estado chamado de coma mixoedema. Esta é uma emergência endócrina relativamente incomum que pode ser desencadeada por fatores como infecção, exposição ao frio, uso de sedativos ou não adesão ao tratamento. A apresentação clássica é o hipotireoidismo descompensado com sensorial alterado, bradicardia acentuada, hipotermia e colapso circulatório. Os pacientes devem ser admitidos em uma unidade de terapia intensiva, sempre que possível. A terapia suporte é com reposição dos hormônios tireoidianos, sendo o T4 administrado por via nasogástrica e o T3 por via parenteral. Doses de reposição de glicocorticoides devem ser dadas até se excluir a ocorrência coincidente de insuficiência adrenal, as infecções devem ser tratadas agressivamente e a perda de calor prevenida para permitir o reaquecimento. Apesar de a terapia apropriada ser administrada, a mortalidade por esta condição permanece elevada, muitas vezes ocorrendo arritmias nas primeiras 24 horas após o início do tratamento; e o reconhecimento precoce e gestão cuidadosa em um ambiente de cuidados intensivos oferece a melhor chance de recuperação.

Terapia de reposição de hormônios tireoidianos

O tratamento do hipotireoidismo primário ou secundário é por administração oral de levotireoxina. A dose de reposição usual é 1.6µg/kg por dia, o que equivale a 100-125 µg diariamente. Aos pacientes é avisado que a levotireoxina deve ser tomada de 30-60 minutos antes do café da manhã, já que tanto a comida quanto a cafeína podem interferir na absorção. A administração do fármaco ao deitar também é efetiva e pode ser utilizada em pacientes que tomam outras medicações. O tratamento pode ser iniciado por doses de reposição completas, exceto em indivíduos idosos e em pacientes com problemas cardíacos que necessitam que as doses sejam administradas com mais cautela. TSH e T4 séricos devem ser checados entre 6 e 8 semanas após o início do tratamento, momento em que qualquer ajuste de dose é necessário para restaurar os níveis de TSH. Em pacientes idosos com doença isquêmica do coração bem estabelecida, a reposição com levotireoxina deve ser iniciada com

doses de 25µg diárias, aumentando 25µg a cada 4-6 semanas. Em pacientes com hipopituitarismo, com falência secundária da adrenal ou da tireoide, é importante que a terapia com levotireoxina não seja iniciada antes da reposição com hidrocortisona, já que isto pode precipitar a crise da adrenal por aumentar o metabolismo em pacientes incapazes de secretar cortisol.

O objetivo do tratamento consiste em alcançar o bem-estar clínico e restaurar o eutireoidismo bioquímico, ou seja, o TSH sérico dentro do intervalo de referência de laboratório. Os pacientes que permanecem sintomáticos, apesar de doses de substituição total, poderão se beneficiar de aumentos de dose adicionais para manter a concentração de TSH na metade inferior do intervalo de referência. Abaixar o TSH para níveis inferiores ao intervalo de referência não é aconselhável, já que há evidência de que tais indivíduos com hipertireoidismo exógeno têm risco aumentado de fibrilação atrial e osteoporose. A resposta ao tratamento em pacientes com hipotireoidismo secundário deve basear-se nas avaliações de FT4 uma vez que a secreção de TSH é deficiente em doença da hipófise. O objetivo terapêutico em tais casos seria o FT4 no terço superior do intervalo de referência.

Apesar de a reposição de hormônio tireoidiano com levotireoxina sintética ser eficaz na maioria dos casos, uma proporção significativa dos pacientes relata que permanecem sintomáticos. A administração destes pacientes pode ser um desafio e fatores que predispõe a substituição do hormônio tireoidiano inadequada incluem a baixa adesão do paciente, inadequada posologia e administração, uso concomitante de medicamentos que interferem com a disponibilidade da levotireoxina e a presença de comorbidades que prejudicam a absorção de levotireoxina. A combinação de T4 e TSH sérico elevado é sugestiva de baixa adesão, e o paciente é mais zeloso nos poucos dias antes do teste da função da tiroide em uma tentativa de compensar a falta de tratamento. Alguns indivíduos podem permanecer sintomáticos, mesmo após normalização da função da tiroide. Embora alguns pacientes possam se beneficiar de titulações de dose para níveis normais de TSH, é importante considerar causas alternativas dos sintomas persistentes, tais como diabetes, obesidade, doença de Addison, anemia, depressão, doença celíaca, apneia obstrutiva do sono e síndrome pós-virais. Na prática, os inquéritos são frequentemente negativos e se existe a possibilidade de alguns indivíduos com sintomas persistentes se beneficiarem do tratamento combinado com T4 e T3 permanece controverso. O uso de T3 na reposição é muito mais difícil de titular e monitor, não é recomendado por profissionais e não deve ser conduzido fora de centros especializados com programas de acompanhamento a longo prazo. Delimitações recentes das variações genéticas comuns no gene da deiodinase e em genes de proteínas de transporte dos hormônios tireoidianos sugerem que tais polimorfismos podem explicar a variabilidade na resposta ao tratamento com os hormônios tireoidianos.

Hipotireoidismo subclínico

Este é o termo usado para descrever pacientes com eutireoidismo clínico que apresentam níveis séricos normais de T4, mas concentração elevada de TSH, usualmente menor que 10mU/L. Podem ser sintomas leves não específicos, como cansaço, ganho de peso e depressão. Agora visto com a forma mais leve de falência da tiroide, a prática comum é o tratamento com tiroxina, se anticorpos forem positivos e/ou a concentração sérica de TSH for maior que 10mU/L com o objetivo de “cortar o mal pela raiz” antes da progressão evidente da falência tireoidiana (5% ao ano), e a possibilidade da perda de acompanhamento e apresentação posterior de hipotireoidismo grave. Outras potenciais formas de tratamento em pacientes com hipotireoidismo subclínico são mostradas no [Quadro 19.5](#). A recuperação de uma doença não tireoidiana deve ser excluída antes do diagnóstico de hipotireoidismo subclínico, enfatizando que todos os testes de função da tiroide devem ser repetidos e confirmados antes do início da terapia.

QUADRO 19.5

Indicações para o tratamento de pacientes com hipotireoidismo subclínico

- Aumento da concentração do anticorpo anti-TPO
- TSH > 10.0 mU/L
- Bócio
- Gravidez
- Infertilidade
- Sintomas de hipotireoidismo^a
- Diabetes melito^b
- Doença cardíaca^b
- Dislipidemia^b

^aAlguns praticantes defendem o tratamento do hipotireoidismo subclínico, se houver sintomas de hipotireoidismo clássico, mas isto é controverso e a base de evidência está faltando.

^bConsiderar tratamento por causa do aumento do risco de doença cardiovascular.

TIREOIDITE

A inflamação da glândula da tireoide (tireoidite) pode resultar de aumento ou diminuição de atividade da glândula.

Tireoidite produzindo hipertireoidismo

A tireoidite autoimune (doença de Hashimoto tipicamente) é um caso comum de hipotireoidismo e será revisada em detalhes a seguir. No entanto, na fase inicial da doença autoimune, a liberação de hormônios tireoidianos estocados pode levar ao hipertireoidismo transiente em alguns pacientes. Isto usualmente ocorre em 6-8 semanas, seguida por leve e passageiro hipotireoidismo e então recuperação, apesar, de a longo prazo, o hipotireoidismo permanente ser comum.

Diagnóstico e tratamento

Dependendo da fase da doença, a função da tireoide pode mostrar hipertireoidismo, eutireoidismo ou hipotireoidismo. A exploração com iodo radioativo na fase de hipertireoidismo da doença irá tipicamente mostrar captação do isótopo reduzida desde que o hipertireoidismo não seja devido a excesso de síntese de hormônios tireoidianos, mas pela liberação de hormônios pré-formados. Pela mesma razão, o tratamento com fármacos antitireoidianos não é efetivo, apesar de β -bloqueadores poderem ajudar a aliviar os sintomas do hipertireoidismo.

Hipotireoidismo resultante da tireoidite de Hashimoto

Na doença de Hashimoto, a forma mais comum de hipotireoidismo autoimune, a tireoidite destrutiva resulta da formação de uma resposta imunológica celular e humoral contra o tecido tireoidiano. Fêmeas são afetadas em maior proporção que os machos. A glândula é tipicamente hipertrofiada, mas pequena e firme nos casos iniciais, com um lobo piramidal palpável. Neste estágio, o hipertireoidismo pode ser transiente, mas o dano rápido à glândula leva ao hipotireoidismo permanente, momento em que o bócio regride e a glândula remanescente é composta de tecido fibroso.

Diagnóstico

Autoanticorpos direcionados a tireoide (descritos anteriormente) estão invariavelmente presentes nas fases iniciais da doença, embora possam se tornar indetectáveis ao longo dos anos. Em aproximadamente metade dos pacientes com tireoidite de Hashimoto, os níveis séricos de THS estão elevados e os de T4 estão normais (hipotireoidismo subclínico), os outros pacientes apresentam falência da tireoide evidente.

Evidências imunológicas e bioquímicas de outras doenças autoimune órgão-específicas como diabetes, anemia perniciosa, doença de Addison e hipoparatiroidismo também podem ser encontradas.

Outras formas de tireoidite

A tireoidite De Quervain é uma condição não usual, que normalmente ocorre após uma doença viral. Os pacientes apresentam dor na região da tireoide e do pescoço com febre e mal-estar. Os testes de função da tireoide podem apontar hipertireoidismo, então hipotireoidismo, depois retornando ao normal. Raramente, o hipotireoidismo permanente pode ter episódios repetidos. Tireoidite de Riedel é uma condição de etiologia desconhecida. A substituição extensiva da tireoide por tecido fibroso causa endurecimento da glândula. O hipotireoidismo é uma complicação rara.

Hipotireoidismo e período pós-parto

A tireoidite pós-parto, devido a doença tireoidiana autoimune, pode-se desenvolver durante o período inicial, e é histológica e bioquimicamente idêntica à doença de Hashimoto. A apresentação clássica é um quadro de hipertireoidismo transiente seguida por uma fase de hipotireoidismo. Trabalhos da literatura sugerem que a incidência desta condição está entre 5 e 9% e que 40% dos pacientes não voltam a ter funcionamento normal da tireoide após um ano. Entre aqueles que recuperam a função da tireoide, 20-30% terão hipotireoidismo dentro de 3-4 anos. Após o episódio inicial, o risco de desenvolver a síndrome aumenta em gravidezes sucessivas.

Apesar da presença de anticorpos antitireoidianos durante a gravidez ser um fator de risco para a doença tireoidiana pós-parto, somente metade destas mulheres irão desenvolver disfunção da tireoide. Oscilações da função tireoidiana pode contribuir para a depressão pós-parto, desta maneira, a função tireoidiana deve ser analisada em todas as pacientes.

NEOPLASIA

O câncer da tireoide compreende uma pequena, porém importante proporção de todas as doenças tireoidianas. O câncer da tireoide é neoplasia maligna endócrina mais comum e é responsável por mais mortes do que todos os outros tumores endócrinos juntos. Os tipos de carcinomas primários e secundários da tireoide estão sumarizados no [Quadro 19.6](#). Os carcinomas tireoidianos diferenciados, os tipos histológicos papilar e folicular, são os mais comuns. O carcinoma papilar da tireoide é o mais frequente em regiões do mundo onde ocorre a deficiência de iodo e está associado a prognóstico favorável. A detecção de microcarcinomas papilares (diâmetro <1cm) está crescendo devido ao aumento do uso de técnicas de imagem como o ultrassom, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de prótons. O câncer de tireoide anaplásico é relativamente incomum e normalmente apresenta curso agressivo com o rápido aumento da tireoide e de mau prognóstico. O linfoma de tireoide primário quase sempre surge em pacientes que já apresentaram tireoidite de Hashimoto e também ocorre rápido aumento da glândula.

QUADRO 19.6

Neoplasias típicas da tireoide

Neoplasias primárias

- Carcinoma papilar
- Carcinoma folicular
- Carcinoma anaplásico
- Carcinoma medular (secretor de calcitonina; podem ser parte de síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas)
- Linfomas

Outras neoplasias

- Depósitos secundários de tumores extratireoidianos

Diagnóstico

Ao exame clínico apresenta-se como um nódulo único na tireoide. Apesar de nódulos na tireoide serem comuns na população em geral, somente 5% destes nódulos são malignos. Se suspeita de malignidade em indivíduos que possuem rápido aumento da glândula, histórico familiar de câncer da tireoide ou história médica de irradiação na cabeça e no pescoço usada para tratar outra patologia ([Quadro 19.7](#)). A suspeita clínica do diagnóstico é reforçada pela descoberta de um nódulo solitário não funcional através da cintilografia ([Fig. 19.9D](#)) que ao exame de ultrassom é sólido (apesar de lesões císticas também podem ser malignas). O diagnóstico de carcinoma da tireoide, em última análise depende de exame histológico da glândula após biopsia ou de um aspirado realizado por agulha fina do nódulo. A avaliação bioquímica (exceto quando se estabelece o eutireoidismo do paciente e excluindo evidências de processos autoimunes) tem uma pequena contribuição na realização do diagnóstico. Dosagem de tireoglobulina plasmática é de nenhum valor diagnóstico, mas é essencial para a monitorização a longo prazo de recorrência.

QUADRO 19.7

Características clínicas sugestivas de neoplasias malignas em pacientes com nódulos da tireoide

- Idade <20 anos ou > 80 anos
- Rouquidão ou alterações da voz
- Falta de ar ou estertor da obstrução aérea superior
- Rápido aumento do nódulo
- Linfadenopatia cervical
- Histórico familiar de carcinoma da tireoide
- Histórico de exposição à radiação
- Histórico de fumo

Tratamento

A gestão do câncer de tireoide deve ser realizada em um ambiente de cuidados multidisciplinares composto por profissionais de saúde com experiência na área, incluindo oncologistas, cirurgiões, endocrinologistas, patologistas e radiologistas. Para os carcinoma papilar e folicular, o tratamento é por tireoidectomia total e, a menos que o carcinoma seja pequeno (<1 cm de diâmetro), no caso em que o prognóstico é excelente, o tratamento adjuvante é administrado com doses ablativas de ^{131}I . A fim de maximizar o efeito do iodo radioativo, o paciente deve suspender a tireoxina durante quatro semanas até atingir TSH de > 25 mU / L. Alternativamente, o hipotireoidismo sintomático pode ser evitado aumentando-se os níveis de TSH com a utilização de TSH humana recombinante (rhTSH), permitindo, assim, que a terapia com levotireoxina possa continuar sem interrupções. A verificação do corpo todo, aproveitando o ^{131}I terapêutico, irá identificar qualquer doença metastática nesta fase. Depois disto, a tireoxina deve ser dada tanto em doses supressivas ou de reposição, dependendo do risco individual do

paciente (Quadro 19.8). Os carcinomas diferenciados são TSH dependentes e foi mostrado que a supressão de TSH melhora os resultados em pacientes com doença de alto risco. Assim, a supressão total (TSH <0,1 mU/L) é recomendada para pacientes com doença persistente, enquanto a supressão parcial (TSH 0,1-0,5 mU/L) é aconselhada em pacientes de alto risco e que estão livres da doença. A supressão do TSH não é necessária em pacientes com risco baixo ou muito baixo (Quadro 19.8). Os pacientes em terapia de supressão devem ser submetidos à avaliação de densidade mineral óssea e cardiovascular periódicas por causa do risco de osteoporose e fibrilação atrial. Uma avaliação mais aprofundada deve ser realizada seis meses após o tratamento inicial e deve incluir um exame de pescoço, ultrassom cervical e avaliação dos níveis de Tg estimulada pelo rhTSH. Os doentes sem evidências clínicas ou de ultrassom da doença que têm concentrações de Tg estimuladas normais (<1,0 ng/mL) são considerados em fase de remissão e, em seguida, requerem vigilância de longo prazo com exames cervicais anuais e medidas de Tg basais.

QUADRO 19.8

Intervalos alvo para a concentração de TSH no seguimento dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide

1. Pacientes com doença persistente: supressão do TSH <0,1 mU/L
2. Pacientes livres de doença com alto risco^a: supressão do TSH para 0,1-0,5 mL/L para 5 anos
3. Pacientes livre de doença com baixo risco^a: TSH em concentração normal, 0,3-1 mU/L
4. Pacientes livre de doença com risco muito baixo^a: TSH na faixa normal, 1-2 mU/L

^aAlto risco: qualquer T3, T4 qualquer, qualquer T com N1 ou qualquer M1; Baixo risco: T1-T2, N0, M0 ou multifocal T1, N0, M0; Risco muito baixo: unifocal, T1 (<1 cm), N0, M0. T1: tumor <2 cm; T2: tumor 2-4 cm; T3: tumor > 4 cm; T4 tumor se estende além da cápsula tireoide ou histologia anaplásico.

N0: sem envolvimento de linfonodo regional; N1: participação de linfonodos regionais; M0: sem metástases à distância; M1: metástases à distância.

Modificado de Cooper et al. 2009 Revisado pela Associação Americana da Tireoide Gestão das diretrizes para pacientes com nódulos da tireoide e câncer diferenciado de tireoide. Thyroid 19:1167-21, e Pacini F et al. 2010 ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21(Suppl 5):v214-9.

Marcadores tumorais

Seguindo tireoidectomia total e ablação com ¹³¹I, não deve haver nenhum tecido normal da tireoide remanescente, e qualquer tireoglobulina detectada no soro deve ser originada do tumor ou de metástases. A sensibilidade dos ensaios de tireoglobulina atuais é pobre e os resultados mais significativos são obtidos após a estimulação com TSH, quer como resultado devido a retirada da tireoxina ou por estimulação com rhTSH. Concentrações de tireoglobulina indetectáveis, que não aumentam após a estimulação com TSH, são indicativas de cura e necessitam de menos seguimento intensivo. A resposta ao tratamento de doença recorrente ou de metástases pode ser monitorizada pela dosagem da concentração sérica de tireoglobulina. A utilidade da análise de Tg é limitada na presença de anticorpos de antitireoglobulina, uma vez que estes anticorpos interferem nos ensaios de tireoglobulina. Testes de recuperação de tireoglobulina foram usados na tentativa de superar este problema, mas estes ensaios não são inteiramente confiáveis e o clínico deve estar ciente das limitações de ensaios de tireoglobulina no acompanhamento de pacientes com câncer de tireoide diferenciado.

O carcinoma medular da tireoide secreta calcitonina, que pode, por conseguinte, ser utilizada como um marcador tumoral. O tumor ocorre em ambas as formas esporádica e familiar, e por causa da associação a síndromes de múltiplas neoplasias endócrinas (MEN), os pacientes devem ser rastreados para as outras manifestações do MEN (p. ex., hiperparatireoidismo e feocromocitoma). Se o diagnóstico do MEN é confirmado, parentes de primeiro grau do paciente também devem ser rastreados para estas doenças. A neoplasia endócrina múltipla é discutida em detalhes no [Capítulo 41](#).

SÍNDROME DE RESISTÊNCIA AOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Estes ocorrem mais frequentemente devido a uma mutação no receptor nuclear do hormônio T3 (TRβ). A mutação pode ser herdada (geralmente autossômica dominante) ou ocorrer de novo. A Síndrome de resistência aos hormônios da tireoide tem sido detectada em cerca de 1 a cada 50.000 nascimentos vivos e afeta homens e mulheres igualmente. A condição é caracterizada por concentrações de hormônios da tireoide total e livre elevadas, normal ou ligeiramente aumentadas de TSH plasmático, resposta normal ou exacerbada ao TRH e ausência dos habituais sintomas e consequências metabólicas do excesso de hormônios tireoidianos. O bócio geralmente está presente. É importante distinguir estes pacientes daqueles com TSHoma da pituitária ([Tabela 19.8](#)). A concentração de SHBG é muitas vezes normal em pacientes com resistência ao hormônio da tireoide, mas está aumentado no TSHoma. A supressão da secreção de TSH por altas doses de T3 é mais sugestivo de resistência aos hormônios da tireoide do que de um TSHoma. Uma estratégia útil para diagnosticar a resistência aos hormônios da tireoide é a obtenção dos resultados de testes da função da tireoide em parentes de primeiro grau. A análise do DNA para demonstrar a mutação no gene TRβ deve ser realizada para confirmar o diagnóstico. Alguns pacientes parecem

ter resistência pituitária relativamente seletiva e apresentam sintomas do tipo hipertireoidismo. A gestão é complexa e deve ser reservada para centros especializados. Em muitos casos, não é necessário nenhum tratamento.

TABELA 19.8 Visão global dos fatores que levam ao desenvolvimento de resistência aos hormônios tireoidianos que se diferenciam de adenomas secretores de TSH

Fatores	Resistência aos hormônios tireoidianos	Adenoma secretor de TSH
Estado da tireoide	Eutireoidismo clínico usualmente	Tireotóxico clínico usualmente
Subunidade sérica α do TSH	Normal	Elevado
SHBG sérico	Frequentemente elevado (85%)	Normal
Resposta do TSH ao estímulo com TRH	Elevação do TSH	Sem resposta
Pituitária MRI	Nenhum tumor visualizado	Tumor pituitário primário visualizado (No entanto, tumores detectados em 10% dos indivíduos normais)
Análises genéticas do receptor B dos hormônios tireoidianos	Mutação confirmada	Sem mutação

TRIAGEM

A triagem para a doença da tireoide é justificada? Há, sem dúvida, alguns grupos de pacientes nos quais o teste de função da tireoide se justifica, mesmo que não haja nenhuma evidência clínica de doença tireoidiana. Já foi discutida a questão da triagem em recém-nascidos. O rastreio é garantido em todos os pacientes com uma história pessoal de doença prévia da tireoide ou irradiação do pescoço, doença oftálmica Graves, taquiarritmias atriais ou história de bócio ou tireoidite anterior. Tendo em vista o aumento da prevalência de disfunção tireoidiana a longo prazo em pacientes que receberam previamente fármacos antitireoidianos, a este grupo também devem ser oferecidos testes de função tireoidiana regularmente. A triagem de pacientes com uma história pessoal ou familiar de doenças autoimunes, como a diabetes tipo 1, anemia perniciosa, doença celíaca, doença de Addison e doenças reumatológicas também vai gerar uma proporção significativa de pacientes com distúrbios da tireoide não diagnosticados. A pesquisa também é indicada em pacientes que receberam medicamentos que afetam a função da tireoide, tais como a amiodarona, o lítio, inibidores de tirosina quinase, interferon- α , Campath® e agentes antirretrovirais. Pacientes em triagem que têm hiperlipidemia (que têm uma maior prevalência de hipotireoidismo do que a população normal) também justificam o rastreio. A situação é muito menos clara no caso de triagem de maior parte da população em geral, tais como a população feminina idosa ou em indivíduos internados. No primeiro exemplo, o custo de tal programa de rastreio tem que ser contrabalançado com a quantidade de participantes prováveis, e, no segundo, a influência de doenças não tireoidianas pode reduzir o valor da triagem. Os programas de rastreio devem ter como alvo os indivíduos “em risco” na comunidade, em vez da população hospitalar em geral.

O valor do rastreio da tireoide em todas as mulheres grávidas é controverso. A maioria das associações endócrinas internacionais não recomenda a triagem universal da tireoide, mas propõe o rastreio apenas em pacientes grávidas com risco de desenvolver a doença, por exemplo, mulheres com história pessoal ou familiar de doença da tireoide, doença autoimune coexistente, bócio, presença de anticorpos antitireoidianos, histórico de irradiação de cabeça e pescoço ou história de resultados obstétricos pobres. No entanto, neste caso encontrar uma abordagem orientada iria perder um terço das mulheres grávidas com doença da tireoide. Um estudo controlado randomizado de uma estratégia de rastreio da tireoide no início da gravidez não mostrou nenhum efeito benéfico sobre o desenvolvimento neurointelectual infantil aos três anos de idade.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Geoffrey J. Beckett e Anthony D. Toft que escreveram este capítulo em uma edição anterior.

Leitura complementar

Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(Suppl. 8): S1–S47

Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text*. 9th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Um texto abrangente, cobrindo todos os aspectos da tireoide.

British Thyroid Association. UK Guidelines for the use of thyroid function tests, http://www.british-thyroid-association.org/infofor-patients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf [Acesso em outubro 2013].

Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142–54.

Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001;357:619–24.

Ekens R. Measurement of free hormones in blood. *Endocr Rev* 1990; 11:5–46.

Ferrara AM, Onigata K, Ercan O et al. Homozygous thyroid hormone receptor beta-gene mutations in resistance to thyroid hormone: three new cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1328–36.

Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012;379: 1155–66.

Okosieme OE. Thyroid hormone replacement: current status and challenges. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12:2315–28.

Pacini F, Castagna MG, Brillì L et al. ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5):v214–9.

Shivaraj G, Prakash BD, Sonal V et al. Thyroid function tests: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:341–9.

Warner A, Mittag J. Thyroid hormone and the central control of homeostasis. *J Mol Endocrinol* 2012;49:R29–35.

Woodmansee WW, Haugen BR. Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:163–73.

Respostas metabólicas ao estresse

Robin Berry • Philip Gillen

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

A RESPOSTA AO ESTRESSE

Início da resposta ao estresse

Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (EHPA)

Medula da adrenal

O ESTRESSE E OS RINS

CITOCINAS

ESTRESSE E INFLAMAÇÃO

Catecolaminas

Proteínas de fase aguda

Fatores de coagulação

CHOQUE

O CUIDADO AO PACIENTE EM CHOQUE

Definições

Conduitas

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

O estresse pode ser definido como qualquer influência, originada tanto interna quanto externamente ao corpo, que ameaça a estrutura, a função ou o comportamento normais. Como esperado, mecanismos complexos físicos e psicológicos evoluíram para proteger o corpo destas ameaças. Acredita-se que, durante a evolução do homem, os estresses mais importantes tenham sido externos, como violência e falta de comida, água e abrigo. Atualmente, estes são irrelevantes para muitas pessoas, porém outros fatores se tornaram mais prevalentes, como estresses psicológicos. Fatores estressores como traumatismos e infecções permanecem universais.

A resposta corporal tende a ser qualitativamente semelhante independentemente do estresse, apesar de a gravidade afetar quantitativamente a resposta, embora com variações intra e interindividuais. É razoável supor que o desenvolvimento de respostas metabólicas ao estresse esteve sujeito às pressões evolutivas e que a resposta é potencialmente benéfica. Além disso, em alguns momentos, este claramente é o caso, mas, como se tornará evidente, alguns aspectos da resposta a estressores graves, particularmente sepse, colocam-se como potencialmente nocivos ao corpo como um todo. Pode-se apenas especular

como isto ocorreu. A resposta metabólica ao estresse é complexa e envolve processos que atuam para propagá-la bem como restringi-la e assim limitar sua extensão, tanto fisiologicamente quanto anatomicamente.

Convencionadamente, estressores são divididos em quatro categorias:

1. Físicas: frio, imobilização e dor
2. Psicológicas: ansiedade e medo
3. Sociais: luto e separação matrimonial
4. Cardiovascular e metabólico: exercício, hemorragia e infecção.

Enquanto este sistema ajuda a categorizar a natureza do estímulo, estressores múltiplos podem incidir concomitantemente sobre um indivíduo, e esses, por sua vez, podem ser de natureza aguda ou crônica. As respostas ao estresse objetivam ser de curta duração e autolimitadas, mas são proporcionais à intensidade do estímulo e, conseqüentemente, podem variar de reações localizadas simples até processos complexos. As respostas sistêmicas envolvem mudanças vasculares, endócrinas e metabólicas orquestradas pelo eixo hipotálamo-pituitária e pelo sistema simpático. Em nível central, há uma facilitação no despertar, inibição de funções vegetativas (alimentação e reprodução) e ativação de vias de *feedback* contrarregulatórias. As taxas cardíacas e respiratórias se elevam e há um aumento no tônus vascular, o que resulta em aumento da pressão arterial, aumentando o suprimento de oxigênio e nutrientes para cérebro, coração e músculos esqueléticos.

A intensidade do estresse pode ser estimada por picos nas concentrações de hormônios do estresse e neurotransmissores, por alterações fisiológicas, como aumento na frequência cardíaca e pressão sanguínea, e pela extensão de tempo que estas mudanças persistem durante e após o estresse. Apesar de o objetivo ser conferir uma vantagem à sobrevivência, a resposta ao estresse pode-se tornar parte de um processo patológico. As respostas que aparentemente se parecem potencialmente vantajosas quando em uma extensão limitada (p. ex., mobilização de proteína muscular para prover energia como glicose), em situações graves tornam-se nocivas.

A RESPOSTA AO ESTRESSE

Início da resposta ao estresse

A [Figura 20.1](#) resume a complexidade das respostas sistêmicas a um estímulo potencial. O estímulo ao hipotálamo e ao *locus coeruleus* leva à liberação de hormônios pituitários e à ativação do sistema nervoso simpático. O *locus coeruleus*, o hipotálamo e o tronco cerebral estão intimamente conectados, tanto anatômica quanto funcionalmente. O *locus coeruleus* e o hipotálamo inervam e estimulam mutuamente um ao outro. Este sistema de *feedback* positivo possibilita a ativação da resposta sistêmica ao estresse por estímulos em qualquer um dos lados desse circuito. O *locus coeruleus* está localizado no pavimento lateral do quarto ventrículo e representa o maior conjunto de neurônios secretores de noradrenalina (norepinefrina) no cérebro. Ele recebe aferências de várias áreas, como o hipotálamo, o cerebelo, o córtex pré-frontal e o hipoglossos. O giro cingulado e a amígdala também inervam o **locus coeruleus**, transmitindo estressores emocionais e de dor. As fibras nervosas deste núcleo inervam a medula espinal, o tronco encefálico, o núcleo talâmico, o cerebelo e o hipotálamo e são predominantemente de ação excitatória. Terminais nervosos secretores de adrenalina (epinefrina) também são encontrados no *locus coeruleus* e acredita-se fazerem parte do circuito regulatório medular.

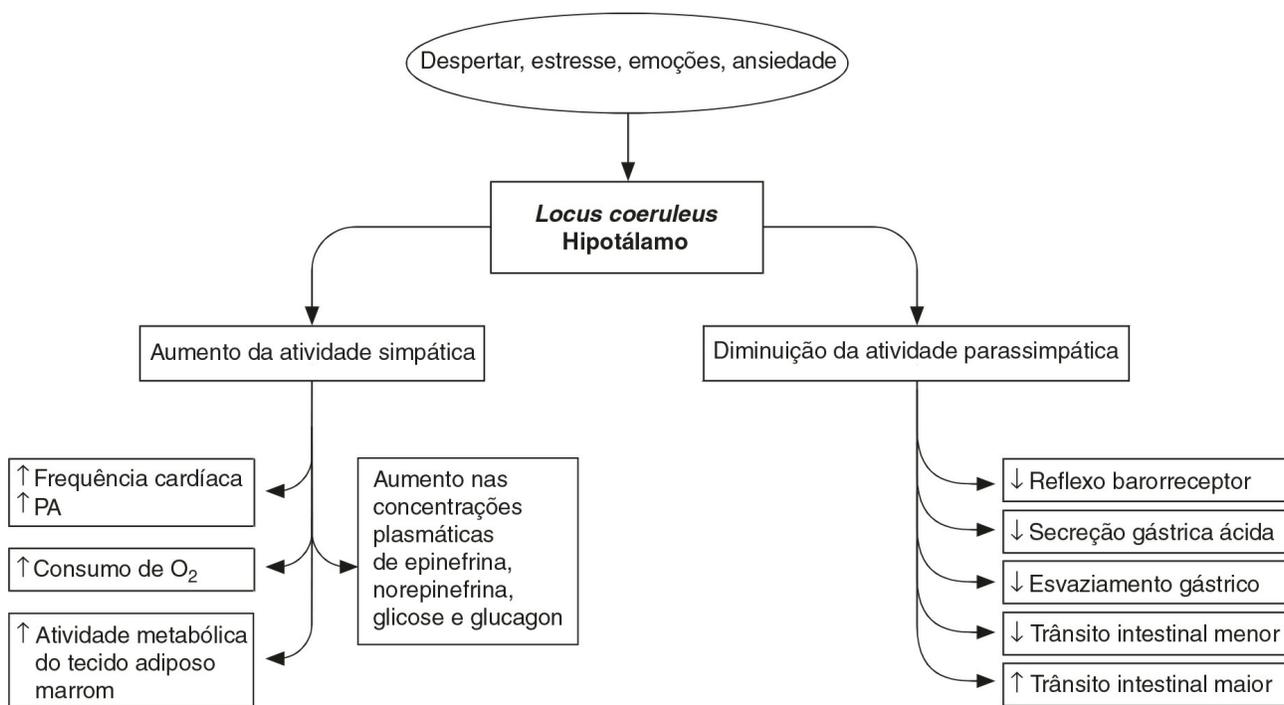


FIGURA 20.1 ■ A resposta sistêmica ao estresse.

No centro do sistema límbico, o hipotálamo controla a maioria das funções vegetativas (homeostáticas) e endócrinas do organismo. Combinado ao *locus coeruleus*, é o maior efetor da resposta ao estresse.

As vias neurais eferentes do hipotálamo podem ser classificadas em dois grupos: projeções diretas monossinápticas para neurônios pré-ganglionares no tronco cerebral inferior e projeções da medula espinal aos neurônios catecolaminérgicos do tronco encefálico na medula que inervam neurônios na espinha torácica. Além disso, os núcleos hipotalâmicos participam de outras vias regulatórias, como controle de temperatura, homeostase energética e composição de fluidos corporais.

Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (EHPA)

O estímulo do núcleo paraventricular por fibras aferentes do sistema límbico e tronco cerebral inferior resulta na liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) dentro do plexo capilar primário do sistema porta hipofisário, de onde é transportado para a glândula pituitária anterior. O hipotálamo também secreta o polipeptídeo arginina vasopressina (AVP), que é transportado via tratos neurais à pituitária posterior. Em repouso, o CRH e o AVP são secretados de forma circadiana e pulsátil altamente concordante: estressores promovem um surto na secreção de AVP. A vasopressina aumenta a retenção de água pelos rins, é um potente vasoconstritor, atua como neurotransmissor e tem a capacidade de modular uma série de processos fisiológicos, como gliconeogênese, agregação plaquetária e inflamação.

O hormônio de liberação de corticotrofina e o AVP atuam sinergicamente na pituitária anterior para induzir a síntese do extenso prepro-hormônio pro-opiomelanocortina (POMC). A molécula POMC é processada para formar uma série de peptídeos menores, cuja natureza depende dos sistemas enzimáticos presentes no tecido em questão. As células corticotrofinotrópicas da pituitária anterior expressam a enzima pro-hormônio convertase 1 (PC1), que cliva o POMC em ACTH, peptídeo N-terminal, peptídeo relacionado e β -lipotrofina. No hipotálamo, a enzima PC2 cliva o POMC em hormônios α -, β - e γ -melanócito estimulantes e β -endorfina.

O hormônio α -melanócito estimulante atua em receptores no núcleo paraventricular do hipotálamo, induzindo o sistema nervoso simpático. O hormônio adrenocorticotrófico e os outros produtos peptídicos da clivagem do POMC têm um efeito de *feedback* negativo no hipotálamo para limitar a liberação de CRH. Enquanto o CRH e o AVP agem sinergicamente na pituitária anterior, apenas pequenas quantidades de ACTH são secretadas na ausência de CRH, o que é fundamental para uma resposta integrada ao estresse.

Cortisol

Após o estímulo pelo ACTH, o cortisol é o principal glicocorticoide produzido pelo córtex da adrenal e é responsável por 95% desta atividade. Aproximadamente 90% do cortisol circulante é ligado a proteínas; uma fração é ligada não especificamente à albumina, mas a maioria se liga com alta afinidade à globulina de ligação do cortisol (CBG); apenas o cortisol livre é biologicamente ativo. A globulina de ligação do cortisol é uma α_2 globulina, produzida pelo fígado, e

comporta-se como uma proteína negativa de fase aguda. A concentração de CBG diminui na resposta a alguns estímulos inflamatórios, aumentando a biodisponibilidade do cortisol.

O cortisol é o maior efetor da resposta metabólica ao estresse. Ele é lipossolúvel e atravessa rapidamente as membranas celulares, sendo sua atividade mediada pelo receptor glicocorticoide (GR). Duas isoformas de GR foram isoladas, GR α , que se liga ao cortisol, e GR β , que não se liga ao cortisol e pode atuar para inibir o efeito da ação do glicocorticoide endógeno. O complexo do receptor hormonal é translocado para o núcleo no qual interage com elementos de resposta aos glicocorticoides e, seguindo o recrutamento de coativadores, leva a um aumento na transcrição genética. Outras ações são independentes do DNA e envolvem interações diretas com fatores de transcrição, como o fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Isto é importante na modulação da resposta ao estresse, uma vez que o NF- $\kappa\beta$ ativa a expressão de interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo todos estes componentes-chave da resposta inflamatória, além de interagir com o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (EHPA).

O cortisol exerce um efeito de *feedback* negativo na liberação de CRH e ACTH, afeta o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios e modula a resposta imune. O cortisol limita a utilização de glicose na respiração celular, talvez por reduzir a oxidação do NADH ao NAD⁺ no ciclo do ácido tricarboxílico. Altas concentrações de cortisol reduzem a sensibilidade de tecidos periféricos à insulina. Este efeito anti-insulínico é particularmente destacado no músculo esquelético e no tecido adiposo, reduzindo a captação de glicose e o metabolismo.

Nos tecidos extra-hepáticos, há aumento no catabolismo e diminuição da síntese de proteínas devido a uma redução na formação do RNA e captação de aminoácidos. No entanto, no fígado este quadro metabólico é o contrário, com aumento de captação de aminoácidos e da síntese das proteínas de fase aguda. Além disso, o cortisol aumenta a mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo, aumentando o metabolismo oxidativo e favorecendo a geração de energia por meio de ácidos graxos em vez de glicose.

Hormônios tireoidianos

Os maiores distúrbios nas concentrações plasmáticas e no metabolismo de hormônios tireoidianos ocorrem durante a resposta metabólica ao estresse, tipicamente com queda nas concentrações de tri-iodotironina e frequentemente tiroxina e, em alguns casos de doença crítica, uma queda na concentração do hormônio estimulante da tireoide (estas mudanças são discutidas no [Ca pítulo 19](#)).

Hormônios sexuais

Os efeitos do trauma e sepsis em hormônios sexuais são complexos e dependem do tipo de injúria. As concentrações plasmáticas de testosterona livre podem diminuir sem nenhuma alteração consistente na concentração do hormônio luteinizante (LH), o que sugere uma mudança na sensibilidade das células de Leydig ao LH, ou um distúrbio na regulação normal por *feedback*. Os efeitos tendem a ser mais destacados em mulheres, com atividade reduzida do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal generalizadamente. É de conhecimento que o hormônio de liberação de corticotrofina tem efeitos inibitórios em diferentes níveis deste eixo, com antagonismo dos efeitos do LH nas células de Leydig. A ativação crônica do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal, conforme demonstrado em corredores de longa distância e dançarinos de balé, provoca a supressão da função gonadal em homens e mulheres.

Hormônio de crescimento

A pituitária anterior secreta o hormônio de crescimento (GH), estimulada pelos hormônios de liberação do hormônio de crescimento (GHRH) produzido pelo núcleo medial ventral do hipotálamo. O hormônio de crescimento é uma pequena proteína ativa na maior parte das células do organismo, nas quais aumenta a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas. O hormônio de crescimento reduz a captação de glicose pelos músculos esqueléticos e células adiposas, promove a gliconeogênese pelo fígado e, conseqüentemente, aumenta a secreção de insulina pelo pâncreas.

Medula da adrenal

A ativação do *locus coeruleus* por estressores provoca a liberação de norepinefrina e aumento na descarga simpática por meio do tronco cerebral e espinha dorsal. Nervos simpáticos pré-ganglionares atravessam a cadeia simpática para inervar diretamente células neuronais modificadas na medula da adrenal. Estas células secretam norepinefrina e epinefrina na circulação. A síntese de catecolaminas é um processo dependente de energia com muitas mitocôndrias presentes nas varicosidades terminais que contêm as vesículas secretoras. A tirosina é convertida a L-DOPA e depois em dopamina, que é transportada para o interior das vesículas secretoras, onde a reação de hidroxilação a converte em norepinefrina. A maioria da

noradrenalina é, então, metabolizada a epinefrina. O impulso do nervo simpático para a medula da adrenal resulta no influxo de cálcio intracelular e na liberação das vesículas secretoras de catecolaminas diretamente na circulação (em uma proporção de 80:20, epinefrina: norepinefrina). O efeito combinado da epinefrina e da norepinefrina circulantes é idêntico àquele causado pela estimulação direta do sistema nervoso simpático, mas tem maior duração e pode atingir todas as células do corpo independentemente de sua inervação autonômica.

O ESTRESSE E OS RINS

A conservação de fluidos ocorre como parte da resposta ao estresse, frequentemente resultando em pouca urina, apesar da euvolemia. A atividade aumentada do sistema nervoso simpático, combinada com elevadas concentrações circulantes de catecolaminas, reduz a circulação sanguínea renal. Isto inicia o metabolismo de prorenina a renina nas células justaglomerulares dos rins. A renina é liberada no sangue, no qual age sobre o angiotensinogênio para formar angiotensina I. Sob a influência da enzima conversora de angiotensina, predominantemente nos pulmões, a angiotensina I é convertida para angiotensina 2, um potente vasoconstritor. A angiotensina 2 estimula a liberação de AVP pelo hipotálamo, que tem efeito direto nos rins para aumentar a retenção de sal e água. Ainda por influência da angiotensina 2, o mineralocorticoide aldosterona é sintetizado na zona glomerulosa do córtex da adrenal, por meio do metabolismo de corticosterona pela enzima aldosterona sintase. Apesar de o ACTH ter um papel permissivo na síntese de aldosterona, ele não controla sua taxa de liberação. A aldosterona atua nos túbulos coletores corticais onde estimula a Na^+, K^+ -ATPase, levando à retenção de sódio e água. (O balanço de sal e água é considerado no [Capítulo 4](#) e a função renal, no [Capítulo 7](#).)

CITOCINAS

As citocinas são peptídios secretados por muitos tipos celulares, como mastócitos, macrófagos e células endoteliais. São liberadas no fluido extracelular, podem funcionar como hormônios autócrinos, parácrinos ou endócrinos e podem disparar a resposta de fase aguda.

Grandes variações nas concentrações plasmáticas de citocinas ocorrem durante o traumatismo e a sepse, podendo também ocorrer durante o estresse psicológico. As citocinas são produzidas por células ativadas do sistema imune e vão mediar a comunicação entre o sistema imune, endócrino e nervoso central. As citocinas são classificadas em três grupos, dependendo de sua função. O grupo 1 (IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12 e o fator de estímulo de colônias de granulócitos e macrófagos) age como fatores de crescimento positivos ou negativos, em uma série de tipos celulares, enquanto o grupo 2 (TNF α/β , IL-1 α/β , IL-6, IFN- α/γ , IL-8 e proteína inibitória de macrófago 1) tem propriedades pró-inflamatórias. As citocinas do grupo 2 são ainda responsáveis por indução da febre, catabolismo muscular, ativação de precursores de células brancas do sangue e crescimento de fibroblastos inflamatórios e macrófagos. O grupo 3 contém citocinas com atividade anti-inflamatória (antagonistas de receptores IL-1, receptores de IL-1 solúveis, proteína de ligação do TNF α e proteína de ligação de IL-1). As células endoteliais e os macrófagos são os maiores produtores de IL-1, IL-6 e TNF α , mas praticamente todas as células nucleadas são habilitadas a sintetizá-las.

O dano físico às células resulta na liberação de citocinas, sendo algumas delas quimiotáticas (p. ex., IL-8), o que atrai um grande número de macrófagos e neutrófilos para o local da lesão, onde são ativados por TNF α , IL-1 e IL-6 para a fagocitose do tecido morto e bactérias. A maneira como os efeitos da citocinas ocorrem, sejam localizados (parácrinos) ou generalizados (endócrinos), é um importante determinante da extensão da resposta inflamatória. As citocinas com ações locais são também liberadas na circulação, onde iniciam algumas das características sistêmicas da resposta metabólica, como febre (IL-1) e estímulo da síntese proteica no fígado para produzir proteínas de fase aguda (IL-6). A IL-6 é também uma potente estimuladora da secreção de ACTH (e, assim, de cortisol), o que amplifica a resposta ao estresse.

A IL-1, a IL-6 e a TNF- α são citocinas particularmente importantes. A interleucina-1 é produzida pela ativação de macrófagos; atua mediando a resposta inflamatória; estimula o EHPA; e potencializa o fluxo de aminoácidos no músculo esquelético. O TNF- α produzido por macrófagos e linfócitos tem propriedades similares à IL-1 e atua sinergicamente com ele. Estimula a óxido nítrico sintase indutível, provocando vasodilatação enquanto também estimula a produção da ciclo-oxigenase, que, por sua vez, facilita a síntese de prostaglandina e tromboxano. A prostaglandina E2 atua no centro termorregulador hipotalâmico para causar febre e também é imunossupressor; as outras prostaglandinas excitam as fibras A e C de dor. Os tromboxanos estimulam a função plaquetária e são pró-coagulantes. A interleucina-6 pode também contribuir para a ativação do EHPA e para a resistência à insulina. O TNF- α , a IL-1 β e o INF- γ são fundamentais para a indução de outras citocinas (p. ex., IL-6 e IL-8), fatores de ativação plaquetários, prostaglandinas, leucotrienos e óxido nítrico.

ESTRESSE E INFLAMAÇÃO

Tanto o estresse quanto os hormônios glicocorticoides podem aumentar ou diminuir a função imune dependendo dos seguintes fatores:

- A duração do estresse
- Mudanças na distribuição dos leucócitos e compartimentos envolvidos
- A concentração, a duração e a natureza da exposição ao glicocorticoide
- A sincronização do estresse ou a exposição ao hormônio estressor, com relação ao estágio de uma resposta imune.

A resposta ao estresse promove uma sincronização dos sistemas cardiovascular, músculo esquelético e neuroendócrino para conferir uma vantagem à sobrevivência. Apesar dos conhecidos efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides, o organismo não se dispõe a suprimir a função imune quando o hospedeiro está suscetível a lesões ou infecção. De fato, é mais provável que o estresse agudo possa aumentar a resposta imune.

As lesões teciduais (traumatismo, infecção, hipóxia) causam liberação de mediadores pró-inflamatórios como proteínas *heat shock*, adenosina e proteínas de alta mobilidade nucleares tipo 1 (do inglês, *high mobility group box protein 1*), em uma característica associação entre padrão molecular e injúria, coletivamente denominadas “alarminas”. A imunoproteção efetiva requer um rápido recrutamento de leucócitos para o sítio da lesão, o que é facilitado pela ligação das alarminas aos receptores endógenos dos neutrófilos e macrófagos. Subsequentemente, a ativação de NF- κ B leva à transcrição de proteínas pró-inflamatórias, como as citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α . Após sua liberação, estas citocinas ativam células inflamatórias e o sistema vascular levando a uma resposta sistêmica.

O cortisol e a epinefrina atuam sinergicamente para induzir rápidas mudanças na distribuição de leucócitos e aumentar a imunidade mediada por células e a hipersensibilidade pelo contato. As mudanças introduzidas pelo estresse são a redução do número de linfócitos e monócitos, mas também o aumento no número de neutrófilos. Estas mudanças são rapidamente reversíveis mediante o fim do estresse.

Os glicocorticoides atuam sinergicamente com citocinas para aumentar as respostas imunes específicas, induzindo sua liberação e potencializando suas ações. As interações sinérgicas entre glicocorticoides e citocinas podem ser mediadas pela elevação de receptores de citocinas por glicocorticoides nas células-alvo, caracterizados pelo aumento da ligação de citocinas ou aumento da expressão do mRNA do receptor de citocinas. Por exemplo, os receptores de TNF induzidos por glicocorticoides demonstraram promover sobrevivência e atuam como receptores estimulatórios para células T. Além disso, os glicocorticoides aumentam a ligação do IL-1 às células B sanguíneas periféricas.

O estresse fisiológico agudo aumenta o TNF- α , a IL-1 β e a IL-10 circulantes, com os corticoides também provocando o aumento da atividade biológica de IL-2, do interferon- γ (IFN- γ) e do fator estimulador de colônias de granulócitos. A resposta aguda ao estresse pode induzir uma inversão bifásica no número de leucócitos. Inicialmente, os hormônios e neurotransmissores catecolamínicos induzem os leucócitos a deixarem o baço e a medula óssea para os vasos sanguíneos e linfáticos. Consequentemente, ocorre um aumento nos leucócitos sanguíneos, predominantemente células *natural killer* (NK) e granulócitos. Com a evolução da resposta ao estresse, os hormônios glicocorticoides iniciam a migração de linfócitos aos sítios de infecção. Esta redistribuição leva a uma redução de linfócitos circulantes, mas não é caracterizada como um efeito anti-inflamatório.

Em contraste ao estresse agudo, o estresse crônico tem demonstrado desregular respostas imunes por alterar o balanço das citocinas do tipo 1 para o tipo 2. A imunossenescência é acelerada e a imunidade, diminuída devido a um número reduzido de células protetoras circulantes e um aumento da população de linfócitos T supressores.

Para limitar um potencial dano aos tecidos após a ativação do sistema imune, uma resposta contrarregulatória é disparada através de inflamação e hipóxia. O importante papel dos glicocorticoides endógenos pode ser suprimir uma resposta imune em andamento. Estudos demonstram a existência de um *loop* de *feedback* negativo entre o sistema imune e o EHPA, no qual mediadores pró-inflamatórios originados da reação imune estimulam o eixo, o que, por sua vez, resulta na secreção do cortisol. Isso suprime a resposta imune e evita que esta potencialmente provoque danos ao organismo.

O cortisol exerce seu efeito anti-inflamatório por vários mecanismos. Através da estabilização de membranas lisossomais, o cortisol reduz a liberação de enzimas proteolíticas pró-inflamatórias e o dano ao endotélio vascular, assim diminuindo o extravasamento capilar. Acredita-se que o cortisol tenha uma ação anti-inflamatória através da ligação não genômica do complexo GR-cortisol à transcriptase NF- κ B, reduzindo a formação de proteínas e citocinas que iriam atuar como agentes quimiotáticos positivos para células brancas fagocíticas do sangue. O cortisol inibe a produção de IL-2, que estimula a proliferação de células T. Isto também induz a síntese de lipocortina, um inibidor da fosfolipase A2, necessária para a síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Paralelamente, ocorre a liberação de IL-6, uma citocina anti-inflamatória que inibe a produção de IL-1 e TNF α , o que promove um *feedback* negativo para a cascata inflamatória.

O cortisol pode promover um aumento na transcrição de genes anti-inflamatórios. As proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK) formam vias sinalizadoras intracelulares que resultam na síntese e modificações pós-transcricionais de

mediadores pró-inflamatórios. As fosfatases de MAPK as desfosforilam inativando-as; os glicocorticoides aumentam a expressão de fosfatases de MAPK e, assim, podem infrarregular a resposta inflamatória.

As células que circundam os tecidos inflamados expressam receptores protetores de tecido específicos (TPR) que se ligam à eritropoetina, uma citocina do tipo 1. Essa ligação inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias, inibe a atividade de macrófagos e delimita o volume da lesão por antecipação de apoptose. A ativação de TPRs também atua no recrutamento de células-tronco vasculares e tecidos específicos, melhorando o reparo tecidual.

Catecolaminas

A norepinefrina é liberada, principalmente, pelos terminais nervosos pós-ganglionares, enquanto a medula da adrenal é a maior fonte de epinefrina na circulação. O estímulo de nervos simpáticos na medula da adrenal resulta em grandes quantidades de epinefrina e norepinefrina sendo liberadas na circulação. A ação dessas catecolaminas é mediada através de receptores adrenérgicos de superfície celular, que são ligados a moléculas proteicas que atravessam a membrana celular. Então, esses receptores provocam uma mudança conformacional da proteína, o que resulta na abertura de um canal iônico ou o estímulo de um sistema enzimático de segundo mensageiro. Existem dois grandes grupos de receptores adrenérgicos, α e β , que são divididos em subgrupos (α 1-2, β 1-3). A norepinefrina excita preferencialmente receptores alfa em adição a alguma atividade beta, enquanto a epinefrina é igualmente efetiva em ambos os grupos de receptores. O estímulo simpático é excitatório em alguns tecidos e inibitório em outros, e de modo parecido os receptores alfa e beta podem ser excitatórios ou inibitórios.

As catecolaminas circulantes aumentam o estímulo do sistema nervoso simpático ao sistema cardiovascular. Isto resulta em uma constrição arteriolar e venosa e no aumento da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio. O resultado é um aumento no volume sanguíneo ventricular, o que provoca um aumento no estiramento das fibras musculares, melhorando o débito cardíaco e aumentando a pressão arterial.

Durante o estresse, tanto a norepinefrina quanto a epinefrina provocam hiperpolarização do músculo liso intestinal e diminuem a motilidade. A epinefrina circulante estimula a enzima fosforilase por meio do AMPc, provocando uma rápida glicogenólise, especialmente no fígado e no músculo esquelético. Combinado aos efeitos anti-insulínicos do cortisol, a epinefrina e a norepinefrina ativam a lipase de triglicerídios nas células adiposas, provocando uma rápida mobilização de ácidos graxos e desviando o metabolismo energético da glicose.

Os sistemas catecolaminérgicos cerebrais utilizam norepinefrina, epinefrina, dopamina e L-DOPA. Estímulos estressores aceleram tanto a síntese quanto a liberação de catecolaminas cerebrais, com neurônios adrenérgicos e noradrenérgicos envolvidos no processamento central da resposta ao estresse. O efeito destes neurotransmissores depende de quais receptores e transportadores são expressos nas células-alvo. A epinefrina liga-se aos mesmos receptores que a norepinefrina, e os neurônios adrenérgicos podem usar transportadores de norepinefrina para recaptação na fenda sináptica.

O estresse agudo leva a alterações transitórias nos sistemas cerebrais de catecolaminas com ativação temporária do EHPA. Após um curto período de tempo, e dependendo da natureza do estressor, a atividade desses neurônios catecolaminérgicos pode retornar aos níveis basais. Estressores crônicos, de longa duração ou repetidos, podem induzir a mudanças permanentes e manter cronicamente ativos os neurônios produtores de catecolaminas.

Em resposta à maioria dos estressores, os neurônios produtores de norepinefrina do tronco encefálico estimulam não especificamente o EHPA por meio de receptores adrenérgicos. Em contraste, o estímulo do núcleo paraventricular do hipotálamo é estressor específico.

Proteínas de fase aguda

A síntese de proteínas hepáticas é modificada de proteínas constitutivas (p. ex., albumina e transferrina) para proteínas de fase aguda (p. ex., proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio) em seguida à ativação da resposta sistêmica ao estresse. Isto provoca um aumento nas concentrações plasmáticas de PCR, proteínas de coagulação, inibidores de proteases e proteínas do complemento. Estas proteínas de fase aguda são arbitrariamente divididas em tipo I, por exemplo haptoglobina e glicoproteína ácida α_1 , que são mediadas por citocinas como IL-1 e TNF- α , e proteínas de fase aguda tipo II, mediadas por citocinas como a IL-6. Uma vez que a síntese deste grupo de proteínas aumenta sobre o estresse, elas são conhecidas como proteínas de fase aguda positivas. Por outro lado, proteínas constitutivas como albumina e proteínas de ligação de hormônios são diminuídas e classificadas como proteínas de fase aguda negativas. Sob condições de estresse, os aminoácidos requeridos para esta síntese de proteínas são derivados de tecidos extra-hepáticos, onde ocorre proteólise e diminuição da captação de aminoácidos, secundários a influência do cortisol e catecolaminas.

As proteínas de fase aguda positivas têm diversas funções na opsonização e na captura de microrganismos, na ativação do complemento, na ligação com remanescentes celulares, na neutralização de enzimas e radicais livres e na modulação da resposta imune do organismo. A proteína C-reativa é uma proteína em forma de anel que se liga a colinas na superfície de

células mortas e algumas bactérias nas quais age como uma opsonina, ativando o complemento pela via clássica. A haptoglobina liga-se à hemoglobina livre, inibindo sua atividade oxidativa e tem propriedades anti-inflamatórias, ligando-se à maioria dos receptores na membrana celular de leucócitos. Ela é removida da circulação, junto com qualquer molécula a ela ligada, pelo sistema retículoendotelial. O fibrinogênio (fator 1) é uma glicoproteína de alto peso molecular envolvida na cascata de coagulação e inflamação. Por meio da enzima trombina, é convertido em monômeros de fibrina que automaticamente se polimerizam para formar fibras de fibrina como parte da formação do coágulo. O fibrinogênio e a fibrina contribuem para a inflamação, induzindo a migração de leucócitos e modulando a resposta inflamatória destes e de células endoteliais, por meio de uma elevação de sua sensibilidade a citocinas e quimiocinas.

Fatores de coagulação

A coagulação pode aumentar durante a resposta a alguma infecção, com as cascatas inflamatórias e de coagulação interligadas. As lesões às células endoteliais ativa a cascata de coagulação por meio do fator VIIa ao fator tecidual, levando à geração de trombina. Isto catalisa a formação de fibrina e ativa as plaquetas, o que resulta na formação de um coágulo. Durante o estresse, há um aumento na concentração de pró-coagulantes circulantes como o fibrinogênio e a citocina IL-6, que estimulam a expressão do fator tecidual. Concomitantemente, as plaquetas são ativadas por citocinas pró-inflamatórias e epinefrina. Existe uma diminuição dos mecanismos anticoagulantes fisiológicos como proteína C e proteína S (proteínas de fase aguda negativas) e inibição da fibrinólise. Consequentemente, a coagulação induzida pela inflamação caracteriza-se por uma ampla deposição de fibrina intravascular. A interrupção da trombólise ocorre devido às altas concentrações do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 na circulação.

Por meio da ligação com receptores de proteases ativados (PARs), a trombina induz a migração de leucócitos para a superfície do endotélio e, por eles, a expressão de citocinas e quimiocinas. As quatro isoformas de PARs (PAR 1-4) pertencem à família de receptores acoplados a proteína G ativados por clivagem proteolítica.

A atividade pró-coagulante é regulada por três importantes vias anticoagulantes: a antitrombina, o sistema da proteína C e o inibidor da via do fator tecidual. Durante a coagulação induzida pela inflamação, a função dessas três vias pode estar deficiente.

A antitrombina, um inibidor de serinoproteases, é o principal inibidor da trombina. Durante respostas inflamatórias graves, as concentrações de antitrombina estão diminuídas devido à síntese deficiente (resposta de fase aguda negativa), à degradação pela elastase de neutrófilos ativados e ao consumo pela geração de trombina em andamento.

A antitrombina tem efeito anti-inflamatório por estimular a liberação de prostaciclina pelo endotélio. Os efeitos anti-inflamatórios das citocinas são o resultado do bloqueio tanto da produção de citocinas por neutrófilos quanto de sua captura pelo endotélio vascular. A antitrombina também se liga a receptores específicos nos neutrófilos, monócitos e linfócitos, bloqueando suas interações com o endotélio.

Em casos de inflamação grave, as concentrações plasmáticas de proteína C são baixas devido à síntese insuficiente e ao consumo e à degradação por enzimas proteolíticas como as elastases dos neutrófilos. Também ocorre uma diminuição-significativa da trombomodulina, um cofator expresso na superfície das células endoteliais. Sob condições normais, o complexo trombina trombomodulina ativa a proteína C, mas durante a inflamação grave a expressão dessa proteína é inibida pelas citocinas inflamatórias TNF- α e IL-6. Em caso de baixas concentrações de proteína S livre no plasma, pode haver o comprometimento da função do sistema da proteína C.

No plasma, 60% da proteína S são ligados à proteína de ligação ao complemento C4b (C4bBP). Elevadas concentrações plasmáticas de C4bBP, como uma consequência da resposta de fase aguda, resultam em uma relativa deficiência de proteína S. Na sepse, o receptor endotelial de proteína C está diminuído, o que impede a função deste anticoagulante.

CHOQUE

O tipo de choque pode ser classificado de acordo com sua etiologia: disfunção cardíaca (tanto primária quanto secundária); perda de volume da circulação (perda ou redistribuição de fluidos); ou falha em manter a resistência vascular sistêmica. Estes podem ocorrer em combinação, particularmente ao alcançar a via final do choque refratário. Caso não seja tratado, o resultado é a hipoperfusão tecidual e a deficiência no metabolismo celular, independentemente da causa.

A quantidade de oxigênio distribuída aos tecidos é uma função do débito cardíaco e do conteúdo de oxigênio arterial. No choque hemorrágico, o débito cardíaco diminui por causa da redução do retorno venoso, da força de contração e do volume bombeado. Essas mudanças promovem respostas simpáticas compensatórias, provocando taquicardia, vasoconstrição periférica, taquipneia e ativação de mecanismos neuro-humorais. As glândulas adrenais liberam epinefrina, norepinefrina e cortisol, enquanto a hipoperfusão renal ativa o sistema renina angiotensina. A angiotensina 2, um vasoconstritor, estimula a

liberação de vasopressina e aldosterona. A vasopressina, como um agente pressor, aumenta a permeabilidade à água dos ductos coletores renais, o que resulta em retenção líquida, enquanto a aldosterona atua no túbulo renal distal para promover a retenção de sódio.

Se a resposta ao estresse torna-se inadequada frente ao desafio metabólico imposto pelo estresse ao organismo, as células endoteliais convertem seu metabolismo à anaerobiose, absorvendo fluido intersticial e ficando mais espessas. Isto provoca um estreitamento do lúmen das arteríolas, restringindo o suprimento de oxigênio. Células isquêmicas acumulam ácido láctico e espécies de radicais livres, que são diretamente citotóxicos, levando à liberação de mediadores inflamatórios e à adesão de neutrófilos. Enquanto a cascata inflamatória se propaga, os metabólitos anaeróbicos acumulam tornando-se negativamente inotrópicos. Além disso, canais de cálcio dependentes de energia começam a falhar provocando a dilatação de arteríolas e levando à instalação do choque refratário.

O CUIDADO AO PACIENTE EM CHOQUE

A resposta ao estresse normalmente é bem regulada mas o controle homeostático pode-se perder na presença de fortes estímulos, ou se uma segunda injúria acontecer, como uma infecção ou uma necessidade de cirurgia após um traumatismo.

Definições

Os pacientes são admitidos em unidades de tratamento intensivo por conta de vários possíveis distúrbios, podendo apresentar manifestações clínicas parecidas independentemente da causa clínica. Esta observação levou a introdução do termo “síndrome da resposta inflamatória sistêmica” (SRIS) na tentativa de definir o choque com objetivo de estabelecer uma base consistente para diagnóstico e tratamento ([Quadro 20.1](#)). Esta classificação também facilitou o desenho de ensaios clínicos e a incorporação de seus resultados na prática clínica. O termo “síndrome da disfunção de múltiplos órgãos” (SDMO) é preferível com relação ao termo anterior “falência de múltiplos órgãos”. A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos é definida por critérios específicos para cada órgão envolvendo observações clínicas e investigacionais. É atualmente preferível como um conceito, uma vez que pode ser apropriada para oferecer suporte antes que a função de órgãos individuais se deteriore a uma extensão ameaçadora à vida. Os sinais de disfunção dos sistemas estão descritos no [Quadro 20.2](#).

QUADRO 20.1

Definições utilizadas em pacientes críticos

Infecção: fenômeno microbiano caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou à invasão de tecidos ou fluidos normalmente estéreis do hospedeiro por estes organismos.

Síndrome da resposta sistêmica inflamatória (SRIS): dois ou mais dos fatores a seguir:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$
- Frequência cardíaca >90 batimentos por minuto
- Frequência respiratória >20 respirações por minuto ou $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- Contagem de células brancas $>12 \times 10^9$ ou $<4 \times 10^9$ ou $>10\%$ de formas imaturas

Sepse grave: infecções que causam SIRS associada a falência de órgãos, hipoperfusão ou hipotensão (pressão sanguínea sistólica <90 mmHg)

Choque séptico: sepsis severa com hipotensão arterial refratária à reposição de fluido

QUADRO 20.2

Sinais da disfunção dos sistemas orgânicos

Disfunção neurológica: estado mental alterado (Escala de Glasgow reduzida)

Disfunção respiratória: hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2 <75$ mmHg) e/ou hipercapnia ($\text{PaCO}_2 >49$ mmHg); presença de infiltrados radiológicos e necessidade de suporte respiratório

Disfunção cardiovascular: isquemia, taquidismias, hipotensão sistólica (<90 mmHg) e necessidade de suporte de um vasopressor e/ou inotrópico. Aumento do tempo de retorno venoso e hiperlactatemia (>18 mg/dL)

Disfunção renal: oligúria aguda (excreção de urina $<0,5$ mL/kg/h) com aumento na concentração de creatinina sérica, distúrbios de eletrólitos e acidobásicos

Disfunção hepática: enzimas hepáticas elevadas, hiperbilirubinemia e coagulopatia; hipoglicemia em casos graves

Disfunção gastrointestinal: intolerância à alimentação enteral, íleo paralítico, sangramento e isquemia gastrointestinal

Disfunção hematológica: leucocitose ou leucopenia, trombocitopenia e disfunção plaquetária e coagulação intravascular disseminada

Disfunção endócrina: falência do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal; hiperglicemia; hipertrigliceridemia

Disfunção imunológica: infecção hospitalar

Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO): quando dois ou mais órgãos estão envolvidos

Condutas

A mortalidade e a morbidade de pacientes críticos foram bastante diminuídas com a Surviving Sepsis Campaign (SSC), um fórum internacional lançado em 2004 para melhorar o manejo da sepsis. Uma vez que a maioria dos pacientes com SRIS,

choque e SDMO tem a infecção como fator que contribui para a gravidade do quadro, o manejo apropriado da sepse é essencial.

Cuidados imediatos

As medidas imediatas são a remoção da fonte de infecção (se possível), a coleta de tecidos e fluidos para a microbiologia e o início dos antimicrobianos. Nesta fase de manejo, os alvos são: frequência cardíaca menor que 90 bpm, pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg, (pressão arterial média acima de 65 mmHg), volume urinário maior que 0,5 mL/kg/min e uma normalização da concentração de lactato sérico (caso previamente elevado).

A terapia antimicrobiana inicial precisa ser empírica, baseando-se nos organismos potencialmente causadores, até que os resultados de cultura e sensibilidade sejam obtidos. Os fatores que devem ser considerados são o local da infecção, o conhecimento de condições pré-morbidade do paciente, exposição prévia a antibióticos e as diretrizes locais de prescrição. No caso dos antibióticos, os de amplo espectro podem frequentemente ser substituídos por um regime direcionado, uma vez as sensibilidades sendo conhecidas. Esta abordagem reduz o risco de resistência a vários fármacos em bactérias patogênicas. A coloração de Gram pode revelar a presença de bactérias e a recente aplicação do PCR (reação em cadeia da polimerase) possibilitou um rápido diagnóstico em algumas infecções.

Suporte vital

As soluções salinas balanceadas (p. ex., as soluções de Hartmann e Ringer lactato) são os fluidos de escolha para ressuscitação do choque séptico. A norepinefrina (noradrenalina) é o vasopressor de escolha (por causa dos seus efeitos alfa-adrenérgicos predominantes), frequentemente em combinação com a dobutamina, um inotrópico vasodilatador. Em caso de choque refratário, a vasopressina é um agente pressor valioso e potente, comumente utilizado em combinação com norepinefrina e esteroides intravenosos. Frequentemente, o uso de vasopressina possibilita a redução da dose de norepinefrina, potencialmente limitando alguns dos seus efeitos deletérios. Os glicocorticoides aumentam a responsividade vascular às catecolaminas, por mecanismos que podem envolver a função dos adrenocetores e a ação de prostaglandinas. A hidrocortisona é prescrita em dose diária de 200 mg, dividida em alíquotas ou em infusão contínua. Enquanto não for necessário realizar o teste de tetracosactida para identificar a supressão adrenal, a hidrocortisona não deve ser iniciada em pacientes sépticos que não entraram em choque, por causa dos efeitos imunossupressores.

O suporte respiratório deve ser provido conforme necessário. Pacientes que estão recebendo ventilação mecânica devem ser submetidos a interrupções planejadas intermitentes para avaliação da necessidade de permanência neste suporte. Se suas condições permitirem, também devem ser atendidos com a cabeceira da cama elevada em 30 a 45°, pois isto demonstrou limitar a aspiração e reduzir o risco de pneumonia.

Geralmente, a transfusão de células vermelhas é reservada a pacientes cuja concentração de hemoglobina esteja abaixo de 7 g/dL, uma vez a hipoperfusão dos tecidos estando resolvida, exceto em circunstâncias particulares como hemorragia aguda ou isquemia do miocárdio. A transfusão de plaquetas deve ser profilaticamente administrada em casos de sepse grave, quando a contagem de plaquetas estiver menor que $10 \times 10^9/L$, na ausência de sangramento extenso, e $50 \times 10^9/L$ em um contexto de sangramento ativo, cirurgia ou procedimentos invasivos. A imunoglobulina intravenosa não é recomendada em sepse grave ou choque séptico.

A terapia de reposição renal contínua e a hemodiálise intermitente mostraram ser igualmente benéficas em pacientes com sepse severa. No entanto, terapias contínuas facilitam o balanço hídrico em pacientes instáveis hemodinamicamente.

Nas primeiras 48 horas após o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, é preferível, se tolerada, a administração de nutrição enteral em vez de deixar o paciente em jejum ou aplicar apenas glicose intravenosa. Algumas evidências atuais sugerem que a glicose intravenosa junto a uma alimentação enteral de pequena dose, aumentada quando tolerada, é preferível a somente a alimentação parenteral na primeira semana da doença. Vários agentes imunomoduladores foram utilizados em formulações nutricionais, mas nenhuma é atualmente recomendada para uso em pacientes com sepse. A redução da disponibilidade de arginina na sepse pode diminuir a síntese de óxido nítrico e aumentar a produção de superóxido e peroxinitrito. Ao contrário, a suplementação com arginina pode provocar vasodilatação e hipotensão, e alguns estudos sobre o uso de arginina em preparações nutricionais trazem resultados conflitantes. A concentração plasmática de glutamina é reduzida durante a doença grave. Uma metanálise demonstrou a redução da mortalidade associada à sua administração, mas isso não foi sugerido em outros estudos. Uma vez que os efeitos adversos na suplementação por glutamina não são evidentes, um grande ensaio clínico (o estudo REDOXs) está em andamento para investigar seu uso. Existem evidências iniciais de que a administração de selênio pode ter um efeito benéfico em SRIS e choque, por promover a defesa antioxidante. Mais estudos são necessários antes que sua administração possa ser recomendada especificamente para este fim, porém seu uso como parte de uma suplementação padrão de elementos traços é indicada.

Devem existir protocolos voltados para o manejo da glicose sanguínea. Inicialmente, a glicemia deve ser monitorada a cada uma ou duas horas e a infusão de insulina deve ser iniciada se duas medidas consecutivas estiverem acima de 180 mg/dL. Uma vez as concentrações de glicose e as taxas de infusão de insulina estando estáveis, a frequência do monitoramento pode ser reduzida para a cada 4 horas. O limite superior aceitável para a glicose sanguínea deve ser de 180 mg/dL neste grupo de pacientes. A estrita meta de 110 mg/dL defendida anteriormente não está associada à redução da mortalidade, mas sim à predisposição para hipoglicemia.

Os pacientes em sepse grave devem receber profilaxia mecânica contra tromboembolismo venoso, usando meias de compressão graduada ou dispositivos de compressão mecânica. Além disso, eles devem receber profilaxia farmacológica com heparina de baixo peso molecular, a menos que contraindicada como em casos de trombocitopenia, sangramentos ativos ou hemorragia intracerebral recente.

Pacientes com sepse grave e fatores de riscos para sangramentos (p. ex., coagulopatias, ventilação mecânica por, pelo menos, 48 horas e possível hipotensão) estão sob o risco de estresse ulcerativo e devem receber profilaxia utilizando inibidores da bomba de prótons, preferencialmente aos bloqueadores de receptores H2.

Imunomodulação

O organismo tem uma resposta imune não específica, ou inata, provida por barreiras mecânicas, como a pele e a secreção ácida gástrica, além de uma resposta imune específica adquirida. Ambas podem ser alteradas pelo tratamento, tanto diretamente quanto por um efeito secundário. Por exemplo, inibidores da bomba de prótons indicados para estresse ulcerativo reduzem a acidez gástrica (potencialmente comprometendo a imunidade inata). Nestes casos, um suporte nutricional pode ter um efeito benéfico na resposta imune.

Como a patogênese da SRIS, o choque e a SDMO envolvem mediadores imunes, torna-se lógica a atenção ao tratamento das condições através de sua modulação específica. Vários agentes já foram testados com esse propósito.

O uso de glicocorticoides devido a seu efeito vasopressor no choque já foi descrito anteriormente. No entanto, seu efeito na resposta imune é por meio da redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, apesar de ensaios clínicos que testaram o uso de glicocorticoides para imunomodulação não terem demonstrado um grande benefício. De modo parecido, ensaios clínicos de terapias anticitocinas, como anticorpos monoclonais para TNF- α e antagonistas de receptores IL-1, não comprovaram eficácia.

As respostas inflamatórias e pró-coagulantes estão intimamente ligadas e podem levar à propagação de lesões ao endotélio vascular, contribuindo para a SDMO. A proteína C atua promovendo a fibrinólise e tem ação inibitória na trombose e respostas inflamatórias, o que a faz um alvo terapêutico em potencial. A proteína C ativada foi utilizada no tratamento de sepse grave, mas tem sido desconsiderada por não demonstrar benefício na mortalidade em 28 dias.

Alguns agentes rotineiramente utilizados em pacientes críticos, como sedativos como propofol e benzodiazepínicos, e anti-inflamatórios não esteroideais, demonstraram modificar a resposta imune particularmente em estudos em animais, apesar de ainda não estar definido um papel clínico. Evidências recentes sugerem que as estatinas podem modificar a resposta imune, mas ainda são aguardados os resultados dos ensaios clínicos que avaliam isso.

Uma explicação para a ausência de benefício clínico de terapias imunomoduladoras pode ser a ação redundante que existe entre as citocinas, em que bloquear uma via ainda possibilita a ativação e a liberação de mediadores por outro caminho que se sobreponha. Outra razão é que o esquema de administração do agente imunomodulador pode ser de importância fundamental para o sucesso da resposta.

CONCLUSÃO

A resposta do organismo ao estresse tende a ser qualitativamente parecida independentemente do estresse, apesar de a gravidade poder afetar a resposta quantitativamente. No estresse grave, as respostas que parecem vantajosas em uma extensão limitada, podem tornar-se perigosas. Há avanços na sobrevivência de pacientes críticos, como resultado de um melhor suporte vital e tratamentos mais efetivos às infecções, porém os esforços sobre a imunomodulação específica da resposta inflamatória têm sido desapontadores.

Leitura complementar

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2012;41:580–637.

Kvetnansky R, Esther L, Sabban EL et al. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. Physiol Rev 2009;89:535–606.

Distúrbios da puberdade e desenvolvimento sexual

S. Faisal Ahmed • Jane D. McNeilly

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

DESENVOLVIMENTO SEXUAL NORMAL

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL

Endocrinologia da puberdade normal

Sinais físicos da puberdade normal

DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL

Terminologia dos distúrbios do desenvolvimento sexual

Princípios gerais de conduta

Avaliação geral do recém-nascido com suspeita de DDS

Avaliação da genitália externa

Avaliação da anatomia interna

Investigando o recém-nascido com DDS

Investigando o adolescente com DDS

Dosagem de esteroides e sua interpretação

Hormônio antimülleriano

Fator semelhante à insulina 3

Inibinas

Teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG)

O papel do geneticista clínico

Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual

DISTÚRBIOS DA PUBERDADE

Puberdade precoce

Puberdade dependente de gonadotrofina (causas centrais)

Puberdade tardia

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Hipogonadismo primário

INTRODUÇÃO

Os médicos se deparam com a investigação e conduta do desenvolvimento sexual anormal principalmente em dois períodos de idade do paciente: nascimento e puberdade. O desenvolvimento sexual alterado no nascimento é resultado de doença do desenvolvimento sexual (DDS) que se caracteriza por genitálias ambíguas ou atípicas para o sexo. As doenças do desenvolvimento sexual também podem surgir na adolescência, com anormalidades do desenvolvimento puberal. No entanto,

na maioria dos casos, o desenvolvimento puberal anormal se deve a alterações na regulação da puberdade em indivíduos sem DDS. Para entender essas doenças, é necessário compreender os processos normais de desenvolvimento sexual e puberal.

DESENVOLVIMENTO SEXUAL NORMAL

O desenvolvimento sexual feminino ou masculino é programado na fertilização, dependendo se o zigoto é heterogamético (46,XY) ou homogamético (46,XX). O esquema da [Figura 21.1](#) resume a embriologia e o controle genético do desenvolvimento sexual nos fetos masculino e feminino. A gônada não diferenciada, ou primitiva, desenvolve-se a partir de uma grossa crista de epitélio celômico, a qual surge do mesoderma intermediário. Os precursores celulares dessa região dão origem aos rins, às adrenais e às gônadas. Os primórdios adrenogenitais compreendem uma única população de células imunorreativas ao fator esteroidogênico-1 (SF-1). A crista gonadal se forma com células germinativas primordiais que migram da parede do saco vitelino.

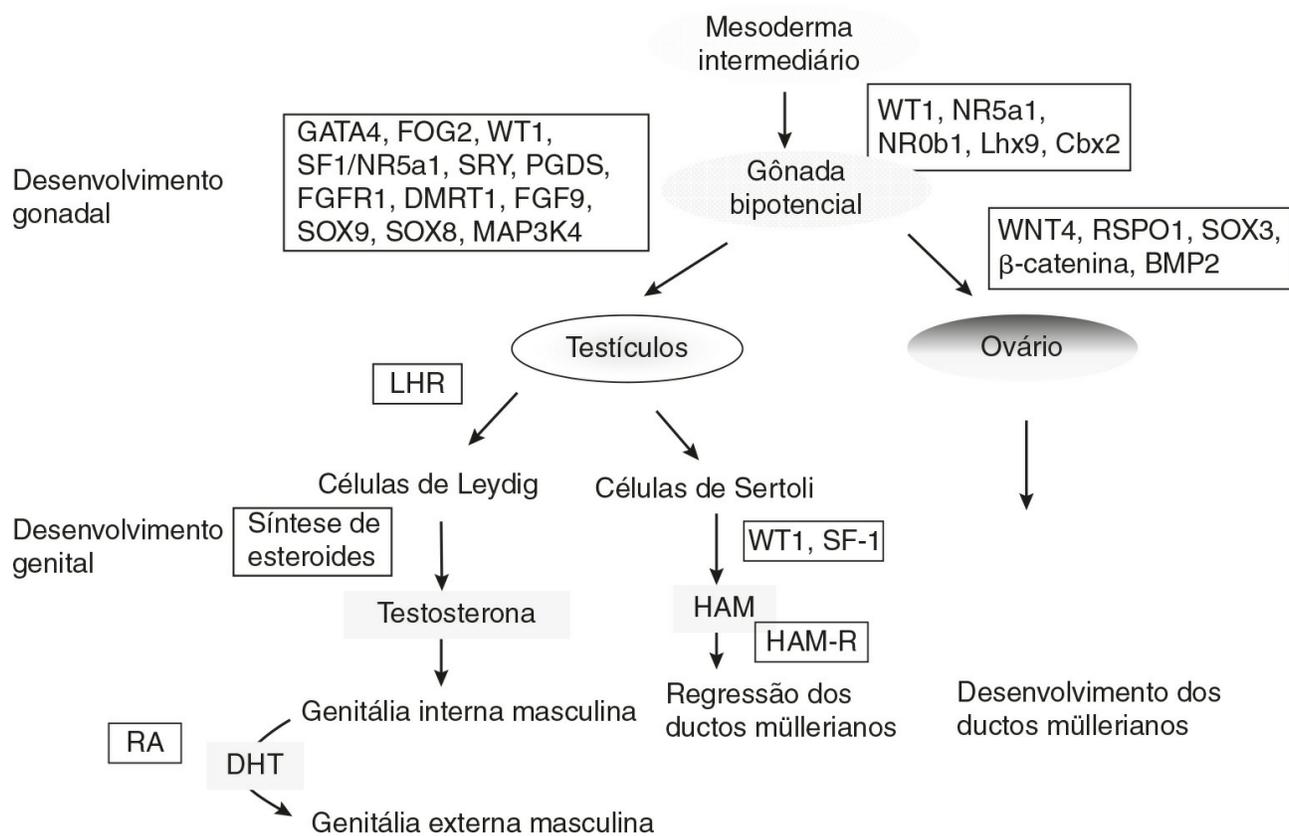


FIGURA 21.1 ■ Embriologia e controle genético do desenvolvimento sexual fetal. LHR, receptor de LH; RA, receptor de andrógeno; DHT, dihidrotestosterona; HAM-R, receptor de hormônio antimülleriano.

A primeira expressão histológica do desenvolvimento dos testículos fetais é o surgimento de cordões seminíferos ou sexuais entre 6 e 7 semanas de gestação. Ao redor dos cordões sexuais localiza-se a região intersticial, que contém os precursores das células de Leydig e as células mioides peritubulares. As células intersticiais primitivas se diferenciam, posteriormente, em células de Leydig, um evento que coincide com o início da síntese de testosterona pelos testículos fetais. A esteroidogênese é dependente de gonadotrofina coriônica humana (hCG) da placenta e resulta na produção de testosterona fetal em concentrações dentro do intervalo normal para um homem adulto. O papel central do cromossomo Y para a diferenciação sexual masculina é conhecida há mais de 40 anos, com base no fenótipo de indivíduos com aneuploidias em cromossomos sexuais, tais como XXY e XO. O estudo de homens XX e mulheres XY com sexo reverso levou à identificação do gene *SRY* (região em Y que determina o sexo) no braço curto do cromossomo Y. Esse é o gene determinante para a formação de testículos, o que é ilustrado pela inserção do homólogo *Sry* em camundongos transgênicos XX e resulta em fenótipo masculino. A maioria dos homens XX é positiva para o gene *SRY*, como resultado da troca terminal entre os cromossomos X e Y durante a meiose paterna. No caso de mulheres XY, foram identificadas mutações que bloqueiam a função da proteína *SRY*, a qual atua como um fator de transcrição. No entanto, estas são encontradas em apenas 15 a 20% das pacientes, indicando que há outros genes envolvidos na determinação dos testículos. A *SRY* aumenta a transcrição do gene relacionado *Sox9*, na linhagem celular de Sertoli. Altas concentrações de proteína *SOX9* são mantidas nessas células por meio de uma interação positiva com as moléculas de fator de crescimento de fibroblasto 9 (*FGF9*) e prostaglandina D2 (*PGD2*).

Essas moléculas são importantes para assegurar outros dois passos importantes no desenvolvimento dos testículos: o recrutamento de outras células somáticas para se diferenciarem em células de Sertoli e, no caso do FGF9, a dispersão do sinal central inicial de determinação dos testículos para os polos anterior e posterior da gônada. A SOX9 não somente promove o desenvolvimento dos testículos, como, ainda, antagoniza as vias de sinalização da Wnt e FOXL2, as quais são essenciais para o desenvolvimento dos ovários e bloqueiam, por si, a ação da SOX9.

Com o desenvolvimento gonadal direcionado para testículos, dois fatores tróficos produzidos por estes controlam a diferenciação subsequente da genitália externa e interna nos homens. O hormônio antimülleriano (HAM) é produzido pelas células de Sertoli e faz sua sinalização por meio de dois receptores transmembrânicos expressos no mesênquima, que dá origem aos ductos müllerianos. O hormônio antimülleriano atua de maneira ipsilateral a fim de causar a regressão dos ductos müllerianos, precursores rudimentares do útero, tubas uterinas e dois terços superiores da vagina. As concentrações circulantes de HAM nos homens são altas no início da infância e decaem gradualmente ao longo desta fase, tornando-se indetectáveis na puberdade; sua avaliação é útil para detectar o tecido testicular, especialmente na primeira infância. A testosterona é o outro fator trófico chave produzido pelos testículos em início de desenvolvimento. Existem evidências indiretas, baseadas em modelos animais *knockout* para o receptor de hormônio luteinizante (LH) e com mutações na cadeia β de LH humano, de que sua produção é inicialmente autônoma, mas, em seguida, passa a estar sob controle do hCG e, então, da secreção de gonadotrofina pela pituitária fetal. Altas concentrações locais de testosterona estabilizam o desenvolvimento do ducto wolffiano nos homens para a diferenciação em ducto deferente, epidídimo e vesículas seminais. A genitália externa em ambos os sexos se desenvolve a partir de um precursor comum, que compreende o seio urogenital, o tubérculo genital e os inchaços e pregas uretrais. Nos homens, os andrógenos, novamente, participam da diferenciação dessas estruturas primárias, a fim de desenvolver o pênis, o escroto e a abertura da uretra nas glândulas. A di-hidrotestosterona (DHT) é necessária para promover a amplificação do efeito androgênico. A evidência da dependência de DHT é ilustrada pelo fenótipo predominantemente feminino das genitálias externas quando há deficiência de 5α -redutase.

Na ausência de fatores determinantes para os testículos, a testosterona e o HAM, e na presença de proteínas tróficas necessárias para o desenvolvimento ovariano, a gônada associada ao cariótipo 46,XX se desenvolve como um ovário e os ductos müllerianos se diferenciam normalmente nos ductos genitais internos femininos. O precursor genital externo, na ausência de andrógenos, permanece não desenvolvido em relação ao crescimento do tubérculo genital e à ausência de fusão na linha média das saliências labioescrotais e inchaços. O desenvolvimento da parte inferior da vagina a partir da canalização da placa vaginal não é completamente compreendido, mas o processo é influenciado, provavelmente, pelos estrógenos. A virilização da genitália externa feminina por uma fonte estranha de andrógenos deixa o desenvolvimento da genitália interna feminina intacta.

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL

Endocrinologia da puberdade normal

O gatilho inicial da puberdade em humanos permanece um enigma. Há ativação da secreção de gonadotrofina pela pituitária tanto na vida fetal precoce como após o nascimento, por vários meses. Durante esse último período, as concentrações plasmáticas de gonadotrofinas e esteroides sexuais podem atingir valores observados, normalmente, na puberdade. Ao longo da infância, as concentrações de gonadotrofina permanecem baixas, embora possam ser detectadas evidências de secreção pulsátil de LH com imunoenaios sensíveis, em algumas crianças. Consequentemente, a puberdade representa a reativação da secreção de gonadotrofina, que foi reprimida durante a infância.

O evento endócrino inicial na puberdade é um aumento na secreção noturna pulsátil de LH, em resposta ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), liberado no sistema portal pituitário. Os neurônios que liberam GnRH migram para o hipotálamo a partir do placoide olfatório medial, durante o desenvolvimento fetal. A falência de tal migração é considerada a causa de algumas formas hereditárias de hipogonadismo hipogonadotrófico que estão associadas à anosmia (síndrome de Kallman). O pulso gerador de GnRH controla o início da puberdade por meio de um aumento progressivo na amplitude e frequência dos pulsos de LH, que ocorre cerca de um ano antes do início dos sinais físicos da puberdade. Os mecanismos neuroendócrinos que causam a ativação do gerador de GnRH na idade apropriada são extremamente complexos, mas parecem envolver aminoácidos excitatórios, catecolaminas, neuropeptídeo Y, leptina e acetilcolina, bem como influências externas, como a ingestão nutricional. Além disso, um fator adicional é o sistema kisspeptina/GPR54, descoberto como resultado de estudos em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico e que parece ser regulador do desenvolvimento reprodutivo. O GPR54 é um receptor acoplado à proteína G cujo ligante endógeno é um peptídeo de 54 aminoácidos, clivado de um peptídeo de 145 aminoácidos codificado pelo gene *KISS-1*. Camundongos deficientes para GPR54 são inférteis e possuem baixas concentrações de gonadotrofina circulantes. Mutações no gene *GPR54* causam hipogonadismo hipogonadotrófico em humanos.

Aparentemente, o GPR54 é um dos fatores-chave no controle da puberdade. A administração de kisspeptina estimula a secreção de LH e do hormônio foliculoestimulante (FSH), o que pode ser bloqueado por antagonistas de GnRH, indicando que o efeito do sistema kisspeptina/GPR54 no eixo hipotálamo-pituitária-gônadas é mediado pela liberação de GnRH.

A secreção elevada de gonadotrofina leva a um aumento gradual da secreção de esteroides gonadais, principalmente testosterona, nos homens, e estradiol, nas mulheres. Avaliações aleatórias diurnas de esteroides sexuais raramente são preditivas de eventos puberais em um indivíduo, embora a concentração de testosterona pela manhã, como reflexo da secreção noturna, seja mais útil. A inibina B, um marcador da função das células de Sertoli, aumenta no início da puberdade e atinge concentrações de adulto no meio desse período. A espermatogênese se inicia entre 11 e 15 anos, e o espermatozoide pode ser detectado em amostras de urina da manhã em torno de 13 anos.

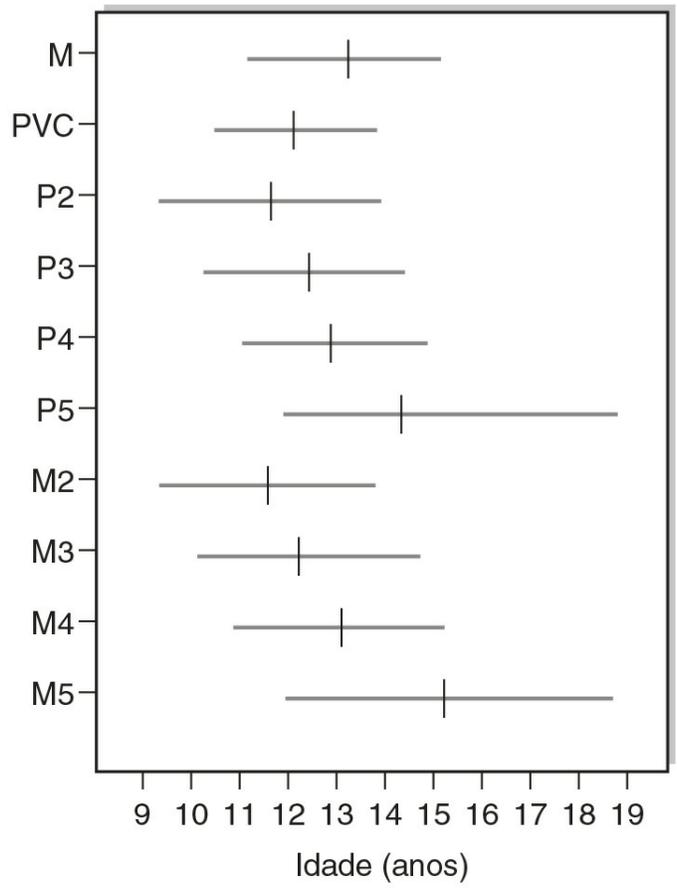
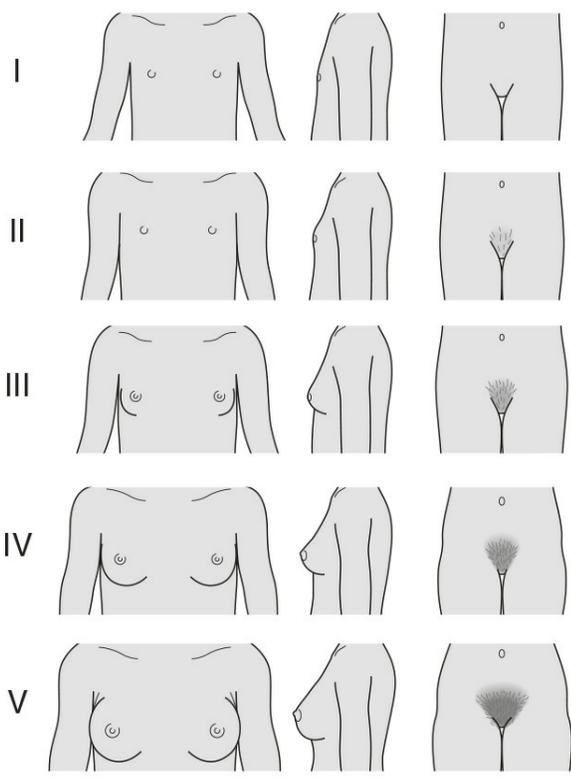
A capacidade reprodutiva nas mulheres é dependente da secreção cíclica de gonadotrofina para garantir a ovulação. A secreção de estrógeno induzida pelo hormônio foliculoestimulante, pelos folículos ovarianos em desenvolvimento, resulta em um *feedback* positivo para a secreção de LH e um aumento no meio do ciclo que induz a ruptura do folículo maduro. Após a ovulação, o folículo luteinizado secreta progesterona, ao passo que as concentrações de estradiol decaem. A secreção de inibina B predomina durante a fase folicular, enquanto a secreção de inibina A predomina durante a fase lútea. Todos esses eventos são coordenados pela liberação pulsátil da secreção de GnRH, pela modulação de gonadotrofinas e produção de esteroides sexuais, por alças de *feedback* positivo e negativo. Não surpreende que haja um intervalo de 1 a 2 anos após a menarca antes que a maioria das garotas ovule de maneira regular. O aumento do útero e o afinamento do endométrio são evidentes após o nascimento por causa do efeito dos estrógenos derivados da mãe. Múltiplos cistos foliculares ovarianos são observados nessa fase. O efeito da elevação da secreção de estradiol durante a puberdade pode ser observado por mudanças morfológicas apropriadas na aparência do útero. O útero pré-puberal começa a aumentar de tamanho a partir dos 7 anos.

O início da produção elevada de desidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (SDHEA) pela zona reticular das adrenais, entre 6 e 8 anos de idade, define o fenômeno da adrenação. Conseqüentemente, as concentrações de SDHEA aumentam ao longo da puberdade até o início da idade adulta em quantidades micromolares e, então, começam a decair gradualmente com o envelhecimento (adrenopausa). Não há aumento concomitante da secreção de glicocorticoides e mineralocorticoides pela adrenal, assim, o ACTH não é o principal fator trófico que controla a produção de DHEA. A modulação intra-adrenal da esteroidogênese, pela regulação pós-traducional da enzima 17-hidroxilase (por meio da fosforilação em resíduos serina/treonina e transferência de elétrons pela enzima P450-oxidoredutase), é o fator-chave na produção de esteroides C19, como o DHEA. Ainda, há uma baixa expressão da enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase na zona reticular que contribui para uma preponderância de esteroides Δ^5 . Acredita-se que fatores extra-adrenais, como prolactina, estrógenos, fatores de crescimento e citocinas, também desempenhem algum papel na adrenação. Há uma associação entre a concentração de leptina e o surgimento da adrenação em crianças obesas.

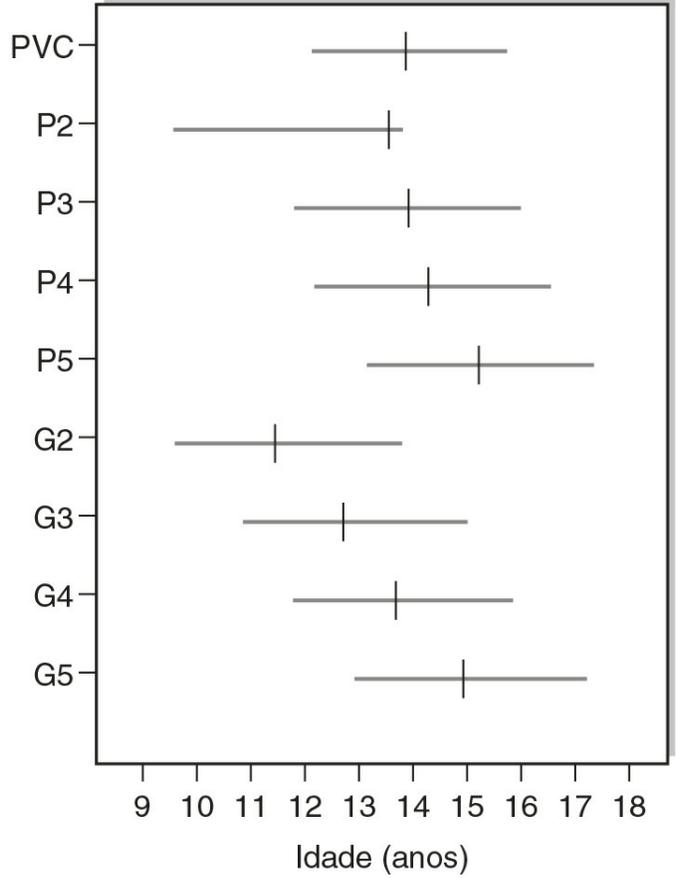
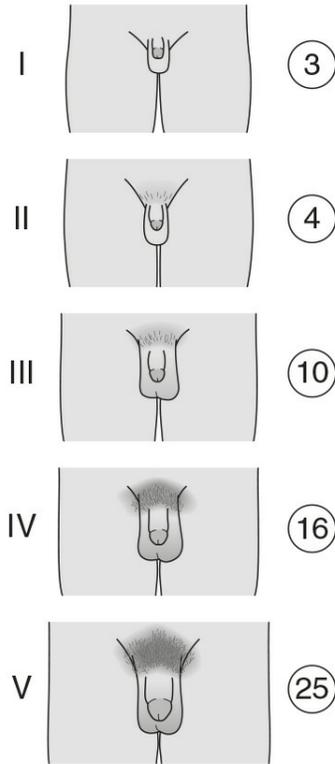
Sinais físicos da puberdade normal

A puberdade é o período de transição entre a infância e a idade adulta que abrange a adolescência e leva à aquisição da capacidade reprodutiva. O intervalo de tempo para que as alterações físicas aconteçam é de 4 a 5 anos, mas variações individuais podem resultar em um intervalo de 2 a 6 anos. Esse período é referido como puberdade. A idade de início dessa fase também varia consideravelmente e evidências epidemiológicas sugerem que a puberdade pode iniciar mais cedo.

O primeiro sinal da puberdade nas garotas é o desenvolvimento das mamas, começando, em média, aos 11 anos com o intervalo de idade dos oito aos 13 anos (Fig. 21.2A). Essa é a chamada “telarca” e se inicia com um pequeno acúmulo de tecido em baixo dos mamilos, nomeado broto mamário, que é geralmente distinguível à palpação por sua firmeza, em comparação com a textura mais suave e difusa da gordura subcutânea. O desenvolvimento posterior dos mamilos, aréolas e tecido mamário acontece ao longo dos quatro anos subsequentes ou mais (estágios de Tanner M2 a M5). Estudos epidemiológicos conduzidos nos Estados Unidos indicam que 25% das garotas podem já ter começado a telarca em torno de 8 anos de idade. Entretanto, não está claro se a má interpretação de tecido adiposo como desenvolvimento mamário pode ter enviesado os dados.



Meninas



Meninos

FIGURA 21.2 ■ Estágios de Tanner para o desenvolvimento físico, baseados em características externas primárias e sexuais secundárias em crianças, adolescentes e adultos. M, menarca; figuras circulares, volume testicular (mL); PVC, pico de velocidade de crescimento; P, M, G, ver no texto.

O início do crescimento dos pelos pubianos é concomitante ao desenvolvimento das mamas, mas precede a telarca em 10% das garotas. O crescimento de pelos se inicia, geralmente, nos grandes lábios antes de se espalhar pelo púbis e virilha e é

classificado pelos estágios P2 a P5 de Tanner. Algumas vezes, pode haver crescimento sobre os aspectos mediais superiores das coxas e ao longo da linha alba (P6). O pelo axilar começa a aparecer em torno dos 12,5 anos de idade e leva mais 18 meses para atingir a distribuição adulta.

A menarca, início dos ciclos menstruais, é um evento relativamente tardio no processo puberal e ocorre por volta de 12,5 a 13 anos, coincidindo com o estágio mamário M4. Há uma tendência de diminuição na idade de menarca, mas, nos últimos 30 anos, essa redução foi de apenas alguns meses. Existem tanto diferenças raciais como variações geográficas. A idade da menarca tende a ser um pouco mais alta na região norte da Europa, em relação à região sul.

A velocidade de crescimento elevada é um sinal mensurável e indireto de puberdade. Nas meninas, o pico da velocidade de crescimento em estatura (definido como a taxa máxima de crescimento atingida durante a puberdade, que é geralmente em torno de 10 cm/ano) é alcançado relativamente cedo na puberdade (durante os estágios M2 e M3) e antes da menarca. Quando esta acontece, a maior parte da estatura adulta já foi alcançada. Ocorrem, ainda, mudanças na composição corporal, particularmente em relação à distribuição de gordura.

O primeiro sinal da puberdade nos meninos é um aumento no tamanho dos testículos (Fig. 21.2B). O tamanho dos testículos pode ser avaliado clinicamente com o uso de um conjunto de modelos de testículos (orquidômetro de Prader). O volume testicular permanece entre 2 e 3 mL ao longo da infância e um aumento para 4 mL anuncia o início da puberdade, que ocorre, em média, aos 11,5 anos de idade, com variação entre 9 e 14 anos. O aumento progressivo dos testículos ocorre ao longo de três anos e, na vida adulta, o volume testicular pode atingir 25 mL. As células de Leydig constituem apenas uma parte pequena do volume testicular, a maior parte é resultado do aumento em número e tamanho das células de Sertoli e dos tubos seminíferos.

O crescimento de pelos púbicos, que pode começar com poucos pelos escrotais, segue intimamente o desenvolvimento testicular e é classificado nos estágios de Tanner P2 a P5, para o sexo masculino. A extensão de pelos para cima da região púbica é característica em muitos homens e é classificada como estágio P6. O crescimento do pênis, primeiro em comprimento e então em diâmetro, ocorre concomitantemente e é classificado nos estágios G1 a G5. O crescimento de pelos nas axilas e na face são eventos tardios da puberdade, com variação da idade entre 14 e 16 anos. O “engrossamento” da voz se deve ao aumento da laringe e alongamento das cordas vocais e não ocorre antes dos estágios G3-G4.

O pico da velocidade de crescimento em estatura nos meninos corresponde aos estágios G4 e P4 e ao volume testicular de 12 a 15 mL. Isso ocorre, em média, na idade cronológica de 14 anos, em oposição aos 12 anos, em meninas. O homem adulto é, em média, 13 cm mais alto que a mulher adulta. Isso se deve, em parte, ao fato de os meninos iniciarem o surto de crescimento mais tarde e, portanto, são mais altos no início. Além disso, a magnitude de crescimento alcançada durante o surto de crescimento é maior em meninos (28 cm para meninos e 20 cm para meninas). A composição corporal se altera em favor de massa muscular e relativamente menos gordura subcutânea.

DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL

Terminologia dos distúrbios do desenvolvimento sexual

É importante que se definam os termos utilizados com relação a investigação e conduta das doenças do desenvolvimento sexual que ocorrem em ocasião do nascimento ou na infância. A *atribuição* de sexo (com frequência, utilizado indistintamente como *atribuição de gênero*) é a classificação de um recém-nascido como menino ou menina. Isto é simples na vasta maioria; de fato, a atribuição de sexo é uma atividade que ocorre mesmo antes do nascimento. A *identidade de gênero* se refere a como os indivíduos percebem eles mesmos, como homem ou mulher, ao passo que o *papel de gênero* descreve as características que são sexualmente dimórficas em uma população normal. Na infância, por exemplo, o comportamento típico masculino é atribuído a preferências por brinquedos como veículos e soldados e não por bonecas, geralmente preferidas por meninas. Essa ilustração bastante simplista de dimorfismo sexual tem alguma base fisiológica a partir de observações do comportamento de brincar de meninas após exposição a andrógenos no útero. Assim, o papel de gênero é mais do tipo masculino em garotas com hiperplasia adrenal congênita. Não existem muitas evidências convincentes de que hormônios pré-natais afetem a identidade de gênero. A *orientação sexual* se refere ao objeto de excitação erótica e pode ser heterossexual, homossexual ou bissexual. A *disforia de gênero* ou *distúrbio de identidade de gênero* são termos que descrevem a insatisfação com o gênero. O fenômeno parece ser mais comum em indivíduos com doenças do desenvolvimento sexual que na população em geral, mas é difícil de identificar fatores de predisposição relacionados a uma doença específica.

O uso de uma terminologia que seja clara e fácil de se usar e entender, por todos os profissionais de saúde, pacientes e seus familiares, é fundamental para o entendimento, investigação e conduta de recém-nascidos e crianças afetados. Além disso, a terminologia deve respeitar os indivíduos e evitar termos que possam ser ofensivos. O termo “intersexo” adquiriu diversas conotações entre os profissionais; alguns o utilizam como um termo que envolve todos os recém-nascidos afetados, ao passo

que, no outro extremo, alguns acreditam que se deva utilizar o termo somente para aqueles em que há total discrepância entre sexo cromossômico e sexo anatômico. O consenso estabelecido em Chicago, em 2005, na conduta desses pacientes, enfatizou a importância da terminologia e recomendou a substituição do termo “intersexo” por “distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS)”, que é definido como qualquer doença congênita em que o desenvolvimento do sexo cromossômico, gonadal ou anatômico seja incomum. Ainda, recomenda-se que sejam abandonados termos como “pseudo-hermafroditismo” e “hermafroditismo verdadeiro”. Esta nova nomenclatura (Tabela 21.1) é mais fácil de usar e entender, entretanto, vai evoluir ao longo do tempo conforme melhorar nossa compreensão de resultados a longo prazo e etiologia molecular. Considerando que as anomalias genitais podem ocorrer em uma proporção de 1 a cada 300 nascimentos e nem sempre estão associadas a alteração funcional, alguns defendem o uso do termo “diferenças” em vez de “distúrbio”. A força da abreviação “DDS” está no fato de que esta pode ser usada de maneira a abranger tanto as diferenças como os distúrbios do desenvolvimento sexual. Entretanto, a probabilidade dessa diferença ser um distúrbio dependerá das implicações funcionais da condição, que podem ser fortemente influenciadas por fatores sociais e culturais de onde a criança está inserida.

TABELA 21.1 Terminologia antiga e atual para o desenvolvimento sexual anormal

<i>Anterior</i>	<i>Atual</i>
Intersexo	Distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS)
Pseudo-hermafrodita masculino. Subvirilização de um homem XY, submasculinização de um homem XY	DDS 46,XY
Pseudo-hermafrodita feminino. Supervirilização de uma mulher XX, masculinização de uma mulher XX	DDS 46,XX
Hermafrodita verdadeiro Homem XX ou XX sexo reverso XY sexo reverso	DDS ovotesticular DDS 46,XX testicular Disgenesia gonadal completa 46,XY

Princípios gerais de conduta

A conduta para uma criança com alteração do desenvolvimento genital pode ser difícil, particularmente em pacientes para quem o sexo de criação é incerto. O contato inicial com os pais de uma criança com DDS é importante, pois as primeiras impressões destes encontros geralmente persistem. Um ponto-chave a ser enfatizado é que uma criança com DDS tem normalmente o potencial para se tornar um membro funcional e bem-colocado da sociedade. Estabelecer um diálogo e construir uma boa relação com a criança afetada e seus pais, avaliar a criança e, então, desenvolver um plano lógico e pragmático para as investigações são condições centrais para a abordagem inicial e conduta subsequente. É importante que qualquer criança ou adolescente com suspeita de DDS seja avaliada por um especialista com conhecimento adequado sobre o intervalo de variação da aparência física da genitália. Se houver dúvidas, deve-se discutir o caso com a equipe local. Para a maioria dos pacientes, em particular nos casos dos recém-nascidos, o endocrinologista pediátrico da equipe local atua como o primeiro contato. Devem-se discutir com os pais e a criança, se apropriado, a fisiopatologia de base das DDS e os pontos fortes e fracos dos testes que podem ser realizados e estes, realizados em tempo hábil. Em casos de bebês com real ambiguidade da genitália, deve-se explicar aos pais que a melhor escolha de ação pode não ser clara inicialmente, mas que a equipe de saúde trabalhará junto com a família a fim de obter as melhores decisões para a situação. Finalmente, com relação às condições raras, é indispensável que o médico compartilhe sua experiência com os pares por meio de colaboração clínica e de pesquisa, nacional e internacional.

Avaliação geral do recém-nascido com suspeita de DDS

A avaliação física deve determinar se há características dismórficas e a saúde geral do bebê. Crianças afetadas, particularmente aquelas com DDS XY, são mais propensas a serem pequenas para a idade gestacional e podem apresentar outras alterações do desenvolvimento. Além disso, deve-se avaliar se a criança afetada apresenta defeitos limítrofes, o que pode sugerir uma alteração do eixo hipotálamo-hipófise. Devem-se avaliar o estado de hidratação e a pressão arterial, pois os defeitos de biossíntese de esteroides adrenais podem estar associados a uma grande extensão de perda de sais, masculinização e hipertensão. Na hiperplasia adrenal congênita (HAC), o colapso cardiovascular com perda de sal e hipercalcemia não ocorre antes da segunda semana de vida (a perda de sais é mais evidente a partir do quarto dia) e, portanto, não é aparente ao nascimento do neonato hígido, mas deve ser antecipado se houver suspeita do diagnóstico. Pode-se observar icterícia (conjugada e não conjugada) em bebês com hipopituitarismo ou deficiência de cortisol. Deve-se realizar um exame de urina para a avaliação de proteínas, de maneira a rastrear uma possível anomalia renal (p. ex., as síndromes de Denys-Drash ou Frasier), e avaliar a glicemia antes da alimentação para excluir a hipoglicemia (que sugere hipopituitarismo, ou ocasionalmente HAC, por exemplo, a deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase). A anomalia do trato renal, como

obstrução da junção ureteropélvica, refluxo vesicoureteral, rim pélvico ou em ferradura, ectopia renal cruzada e agenésia renal são mais comuns em crianças com DDS.

Avaliação da genitália externa

Se a aparência da genitália externa for suficientemente ambígua, de modo que a atribuição de sexo se torne impossível, ou se o fenótipo não for consistente com os testes genéticos pré-natais, as investigações são claramente necessárias. No entanto, a habilidade de avaliar completamente a genitália externa pode depender da experiência do observador e, antes da apresentação ao especialista, o rótulo de genitália ambígua já fora atribuído ao recém-nascido quando o sexo de criação mais apropriado não era claro àqueles presentes no momento do nascimento da criança. A prevalência de anomalias genitais ao nascimento pode chegar a 1 em 300 nascimentos, mas a prevalência de anomalias complexas ao nascimento que podem resultar em ambiguidade genital real na avaliação do especialista é baixa, de 1 a cada 5.000 nascimentos.

Com exceção dos bebês cujas genitálias são realmente ambíguas, estes podem ser divididos entre aqueles que, no geral, parecem ter genitália majoritariamente masculina ou feminina, mas com algumas características incomuns. No entanto, é muito importante ter em mente que um bebê recém-nascido 46,XX com hiperplasia adrenal congênita pode-se apresentar como uma menina com clitoromegalia ou como um menino com testículos bilaterais não descendentes. Ao avaliar esses bebês, as características clínicas da genitália externa que requerem avaliação incluem a presença de gônadas nas dobras labioescrotais, a fusão destas dobras, o tamanho do falo e o local do canal urinário no falo, embora o verdadeiro local do canal urinário possa se tornar claro, algumas vezes, somente por meio de exploração cirúrgica. Estas características externas podem ser pontuadas individualmente a fim de elaborar um escore agregado, o *external masculinization score* (EMS) (Fig. 21.3A), ou podem ser graduadas de acordo com sua descrição geral, como é feita classicamente pelos estágios de Prader (Fig. 21.3B).

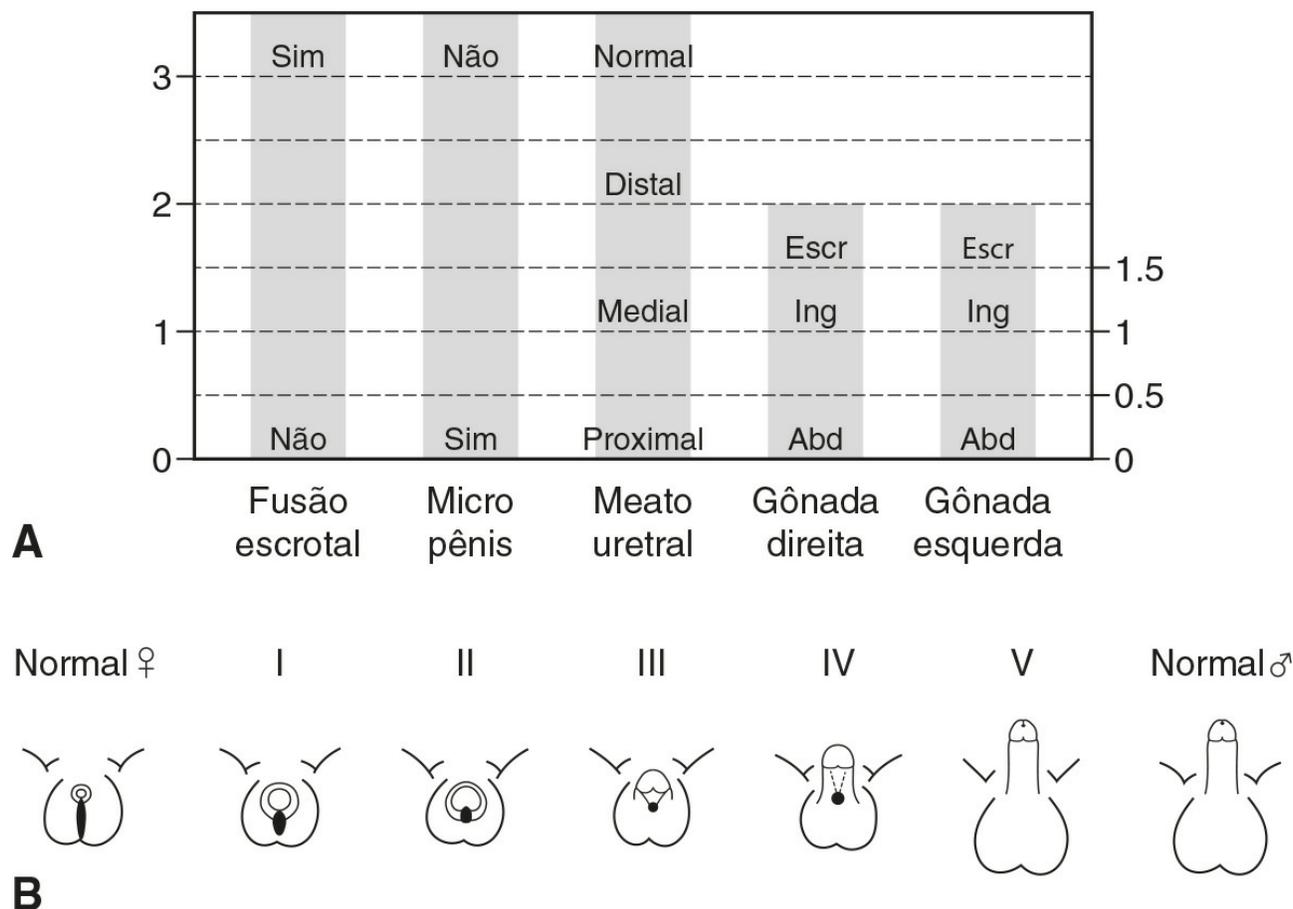


FIGURA 21.3 ■ (A) Escore de masculinização externa. Cada característica da genitália (tamanho do falo, fusão labioescrotal, local das gônadas e localização do meato uretral) pode ser pontuada individualmente a fim de fornecer um escore de no máximo 12. O microfalo se refere a um falo menor que o normal para a idade. Escr, escrotal; Ing, inguinal; Abd, abdominal ou ausente no exame. (B) Virilização diferencial da genitália externa utilizando o sistema de estadiamento de Prader, do normal feminino (esquerda) ao normal masculino (direita).

Os bebês com suspeita de DDS que requerem avaliação clínica complementar e precisam ser considerados para avaliação por um especialista incluem aqueles com hipospádia perineal isolada, micropênis isolado, clitoromegalia isolada, qualquer forma de hipospádia familiar e aqueles que apresentam uma combinação de anomalias genitais com EMS menor que 11. Isso evita investigações detalhadas desnecessárias de meninos com hipospádia glandular isolada ou média e meninos com testículo

inguinal unilateral. A coexistência de uma doença metabólica sistêmica, malformações associadas ou características dismórficas podem diminuir o limite para investigação, bem como o fariam uma história familiar de consanguinidade, natimortos, múltiplos abortos, problemas de fertilidade, anormalidades genitais, hérnias, puberdade tardia, cirurgia genital, mortes inexplicadas e necessidade de reposição de esteroides. Além disso, a saúde da mãe e a exposição a drogas durante a gravidez, até mesmo a história de gravidez por si só, podem fornecer informações-chave.

Avaliação da anatomia interna

A avaliação por um cirurgião pediátrico com experiência em DDS é muito importante para a definição da anatomia interna e externa no paciente afetado. A combinação das avaliações com a visualização endoscópica e radiológica pode fornecer informações sobre a localização e estados das gônadas, do seio urogenital e das estruturas müllerianas. A ultrassonografia é a modalidade de imagem de primeira linha, mas a confiabilidade depende da criança e do operador. No neonato, o útero, os ovários e as adrenais devem ser identificáveis. No adolescente, às vezes, é difícil a confirmação da presença de um útero pré-puberal por ultrassonografia e pode haver a necessidade de repetir o exame de imagem após 6 meses de tratamento com estrógeno. A ressonância magnética por imagem (RMI) pode ser reservada para pacientes em que a ultrassonografia não é capaz de delinear a relação das estruturas müllerianas e onde haja anormalidades do trato urinário. Em adolescentes, a RMI pode apresentar anomalias estruturais, tais como hidrometrocolpos ou hidronefrose, e identificar tumores secretórios. Atualmente, a genitografia é substituída pelo exame endoscópico do trato genital (genitoscopia), que fornece uma avaliação mais detalhada e minuciosa. A laparoscopia é um método muito eficiente de visualização dos órgãos sexuais internos e facilita a inspeção direta, a biópsia ou a excisão das gônadas intra-abdominais. No DDS 46,XX, a laparoscopia é claramente indicada em todas as crianças com testículos impalpáveis, pois as gônadas precisam ser identificadas e direcionadas para o escroto, se possível.

Investigando o recém-nascido com DDS

Em todos os bebês com genitália ambígua e/ou gônadas bilaterais impalpáveis, deve-se realizar uma primeira avaliação para definir os cromossomos sexuais, delinear a genitália interna por ultrassonografia pélvica e excluir a hiperplasia adrenal congênita (HAC), a causa mais comum de genitália ambígua no recém-nascido. A primeira rodada de exames deve incluir, ainda, a glicose plasmática, a 17OH-progesterona (17OHP), e a dosagem de sódio e potássio. A dosagem de 17OH-progesterona não é confiável, geralmente, antes de o bebê completar 36 horas de vida e, na forma de HAC em que há perda de sais, os eletrólitos não se alteram antes do quarto dia de vida. Os resultados da análise de FISH (hibridização por fluorescência *in vitro*), usando sondas específicas para X e Y, devem estar disponíveis dentro de um dia útil e os resultados de 17OHP devem estar disponíveis dentro de, no máximo, 2 dias úteis, em todos os centros especializados em DDS. Em situações em que é muito alta a suspeita de HAC e que o bebê precisa de terapia de reposição de esteroides urgentemente, devem-se coletar e armazenar amostras antes do início da terapia. Estas devem ser de volume suficiente para a avaliação de 17OHP, testosterona, androstenediona e, possivelmente, renina, nesta ordem de prioridade. Ao menos um ponto ou amostra de urina de 24h deve ser coletado, antes de iniciar a terapia, para o perfil de esteroide urinário. Os resultados dessas investigações iniciais ditam o segundo passo das investigações.

Em um bebê com gônadas impalpáveis, um cariótipo de 46,XX, concentração plasmática de 17OHP significativamente elevada e a presença de um útero, o diagnóstico mais provável é HAC por deficiência de 21-hidroxilase. O perfil de esteroide urinário pode confirmar esse diagnóstico e identificar outras formas mais raras de HAC, que também podem estar associadas a uma concentração elevada de 17OHP em neonatos. Em bebês com outros cromossomos sexuais, além de 46,XX, é necessária outra bateria de investigações a fim de determinar a presença de testículos e a adequação da produção e ação de andrógenos. Esses testes incluem a avaliação de HAM, o teste de estímulo com hCG e outros exames de imagem e laparoscopia. A confirmação de um diagnóstico específico geralmente requer identificação bioquímica de uma deficiência na via de biossíntese de andrógenos e análise genética detalhada.

Investigando o adolescente com DDS

Há suspeita de DDS em adolescentes em três situações: garotas com amenorreia primária (com ou sem desenvolvimento das mamas), garotas que virilizam na puberdade ou garotos com puberdade tardia (Fig. 21.4). Deve-se considerar cautelosamente o impacto psicológico potencial de uma avaliação física e a fotografia médica de um adolescente e, em algumas circunstâncias, podem ser apropriadas somente sob anestesia. Em garotas com amenorreia primária, devem-se considerar as investigações aos 14 anos se não houver desenvolvimento puberal e aos 16, se outros aspectos da puberdade tiverem progredido normalmente, em particular o desenvolvimento das mamas. A anamnese deve incluir o histórico familiar e uma

avaliação de doenças crônicas coexistentes, exercício e mudanças de peso. O exame físico deve incluir a aferição da pressão arterial, avaliação de altura, peso e características sexuais secundárias, incluindo o aumento do clitóris. O exame vaginal para avaliação do comprimento vaginal é raramente indicado se os exames de imagem forem informativos e, se for realizado, deve ser claramente explicado e realizado por um ginecologista. A investigação de rastreamento inicial deve incluir as dosagens de LH, FSH, prolactina, hormônio estimulante de tireoide (TSH), tiroxina livre (T_4 livre), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), androstenediona, estradiol e testosterona e uma ultrassonografia pélvica transabdominal, realizada por um ultrassonografista com experiência em aparência de adolescentes. Gonadotrofinas elevadas ou ausência de útero na presença de desenvolvimento normal das mamas são indicações para cariotipagem.

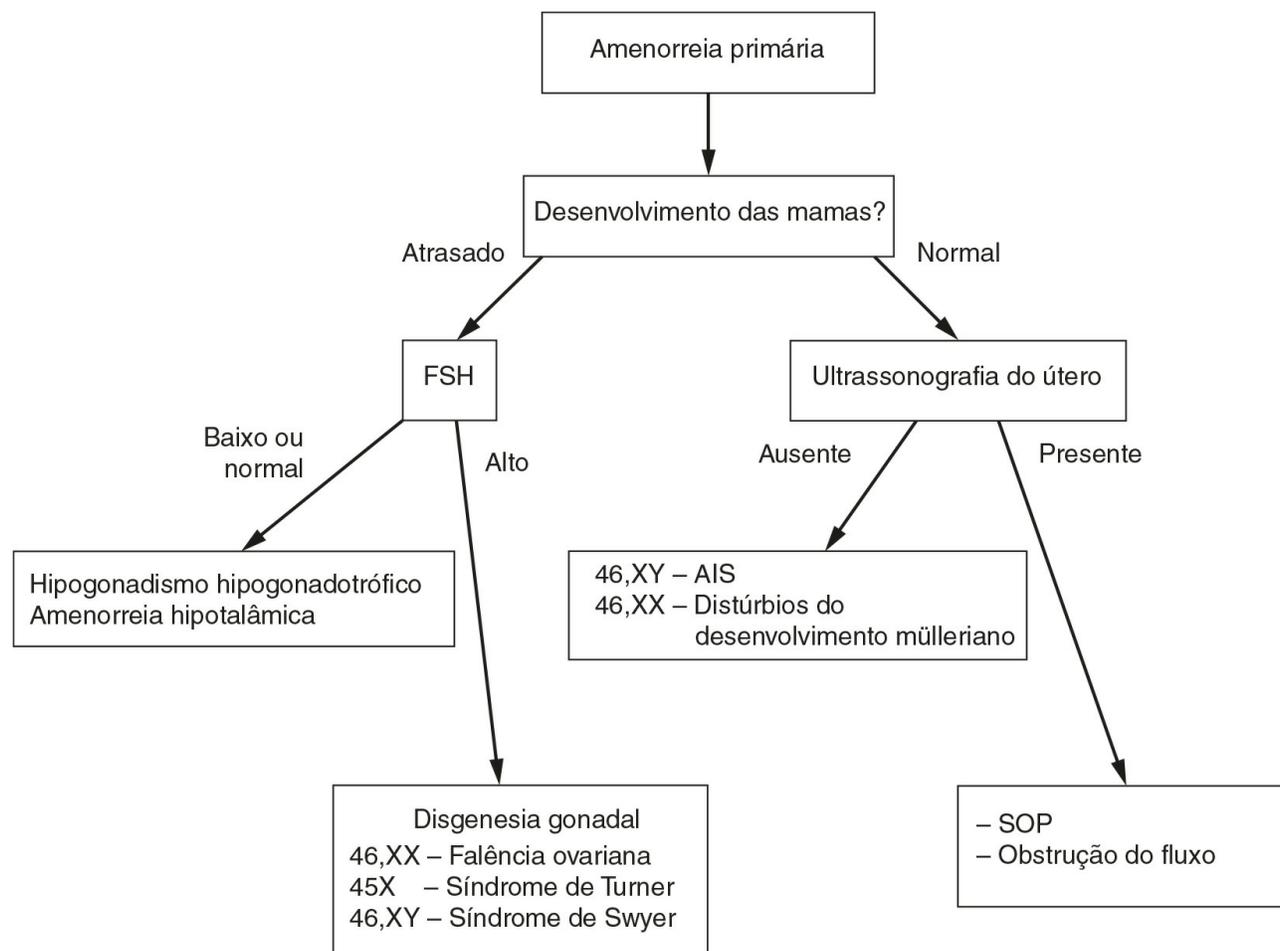


FIGURA 21.4 ■ Abordagem para se investigar garotas adolescentes com amenorreia. AIS, síndrome de insensibilidade aos andrógenos; SOP, síndrome do ovário policístico.

O aparecimento de clitoromegalia e hirsutismo na puberdade, na presença de amenorreia primária, é a apresentação clássica de dois DDS 46,XY: deficiência de 17β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 e deficiência de 5α -redutase tipo 2. É menos comum na síndrome de insensibilidade parcial aos andrógenos (PAIS), que está associada, geralmente, à genitália ambígua ao nascimento. As estruturas müllerianas não são detectáveis em nenhuma destas condições. Na disgenesia gonadal parcial e no DDS ovotesticular, a clitoromegalia moderada, que podia estar presente no nascimento, mas pode ter sido negligenciada, torna-se uma característica mais proeminente na adolescência. O diagnóstico diferencial inclui HAC e tumores secretores de andrógenos do ovário e glândula adrenal, mas as estruturas müllerianas estão presentes nessas condições. As investigações incluem a dosagem de LH, FSH, SDHEA, SHBG, androstenediona, testosterona, di-hidrotestosterona (DHT) e 17OHP. O exame de urina de 24h para a realização do perfil urinário de esteroides confirma a deficiência de 5α -redutase tipo 2, HAC ou tumor adrenocortical. O ultrassom pélvico avalia a presença do útero e determina a necessidade da cariotipagem.

Embora a causa mais comum da puberdade tardia seja um atraso constitutivo, todos os garotos em torno de 14 anos de idade com puberdade tardia devem ser avaliados. Garotos com sobrepeso necessitam de avaliação cuidadosa para que não se confunda o pênis incluso com micropênis. Raramente, a PAIS, um distúrbio da biossíntese de testosterona ou formas moderadas de disgenesia testicular podem se apresentar em grupos dessa idade; com frequência, há histórico de reparo de hipospadias ou orquidopexia. As investigações incluem a idade óssea e dosagens de LH, FSH, testosterona e prolactina. Para aqueles com gonadotrofinas elevadas, deve-se realizar a cariotipagem para excluir doenças como a síndrome de Klinefelter (47,XXY e variações) ou mosaico 45,XO/46,XY.

Dosagem de esteroides e sua interpretação

A análise de hormônios esteroides é um componente vital da avaliação bioquímica da criança com DDS, mas o método de análise pode ter um impacto significativo no resultado. A análise é realizada, geralmente, por imunoenaios diretos, sem extração, em plataformas automatizadas e estes estão sujeitos a interesses de especificidade analítica e variabilidade entre os fabricantes. A cromatografia líquida acoplada ao espectrômetro de massas (LC-MS/MS) permite a análise de múltiplos analitos a partir de uma única amostra ao mesmo tempo em que mantém a especificidade analítica. Assim, em pacientes com DDS, é preferível a dosagem de esteroides por LC-MS/MS ou imunoenaios após a extração de solventes orgânicos. Como estes métodos são trabalhosos, é fundamental que haja comunicação rápida entre a equipe de DDS e o laboratório para garantir a disponibilidade dos resultados em tempo hábil.

A análise do perfil urinário de esteroides (PUE) por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (GC-MS) fornece dados quantitativos e qualitativos sobre a excreção de metabólitos de esteroides (Fig. 21.5). É ideal para detectar metabólitos de esteroides alterados, especialmente em pacientes com HAC, em que a atividade de uma combinação de enzimas esteroidogênicas pode produzir metabólitos incomuns que podem causar reação cruzada nos ensaios diretos tradicionais no soro. O diagnóstico de formas mais raras de HAC, como a deficiência de P450 oxidorreductase (ORD), é bem estabelecido quando se utiliza a análise urinária por GC-MS, pois esta permite a determinação concomitante de todos os metabólitos de esteroides derivados da adrenal. Como as concentrações de gonadotrofinas, andrógenos e precursores flutuam muito ao longo dos primeiros meses de vida, a coleta de amostras após o nascimento e, também posteriormente, pode ser apropriada. O perfil de esteroides na urina não é apropriado para casos com suspeita de deficiência da 5α -redutase tipo 2 - antes do bebê completar três meses de idade, pois as razões diagnósticas de metabólitos reduzidos de 5β para 5α não são detectáveis antes desse tempo. Bebês, particularmente meninos, normalmente apresentam mudanças significativas nas concentrações de esteroides e outros hormônios endócrinos durante os primeiros 100 dias de vida. Em meninos, a testosterona sérica e a DHT podem estar altas ao nascer, mas decaem para menos que 1 nmol/L e indetectáveis, respectivamente, por volta do trigésimo dia. As concentrações, então, elevam-se ao pico 70º dia antes de declinar para os valores pré-puberais normais. Essas variações normais podem influenciar na interpretação da dosagem de esteroides sexuais e gonadotrofinas, bem como os resultados do teste de estímulo com hCG (p. 430). Além disso, o real valor da concentração de hormônio varia de acordo com a metodologia do ensaio; portanto, é essencial que os intervalos de referência relacionados ao método e à idade estejam disponíveis para facilitar a interpretação apropriada dos resultados.

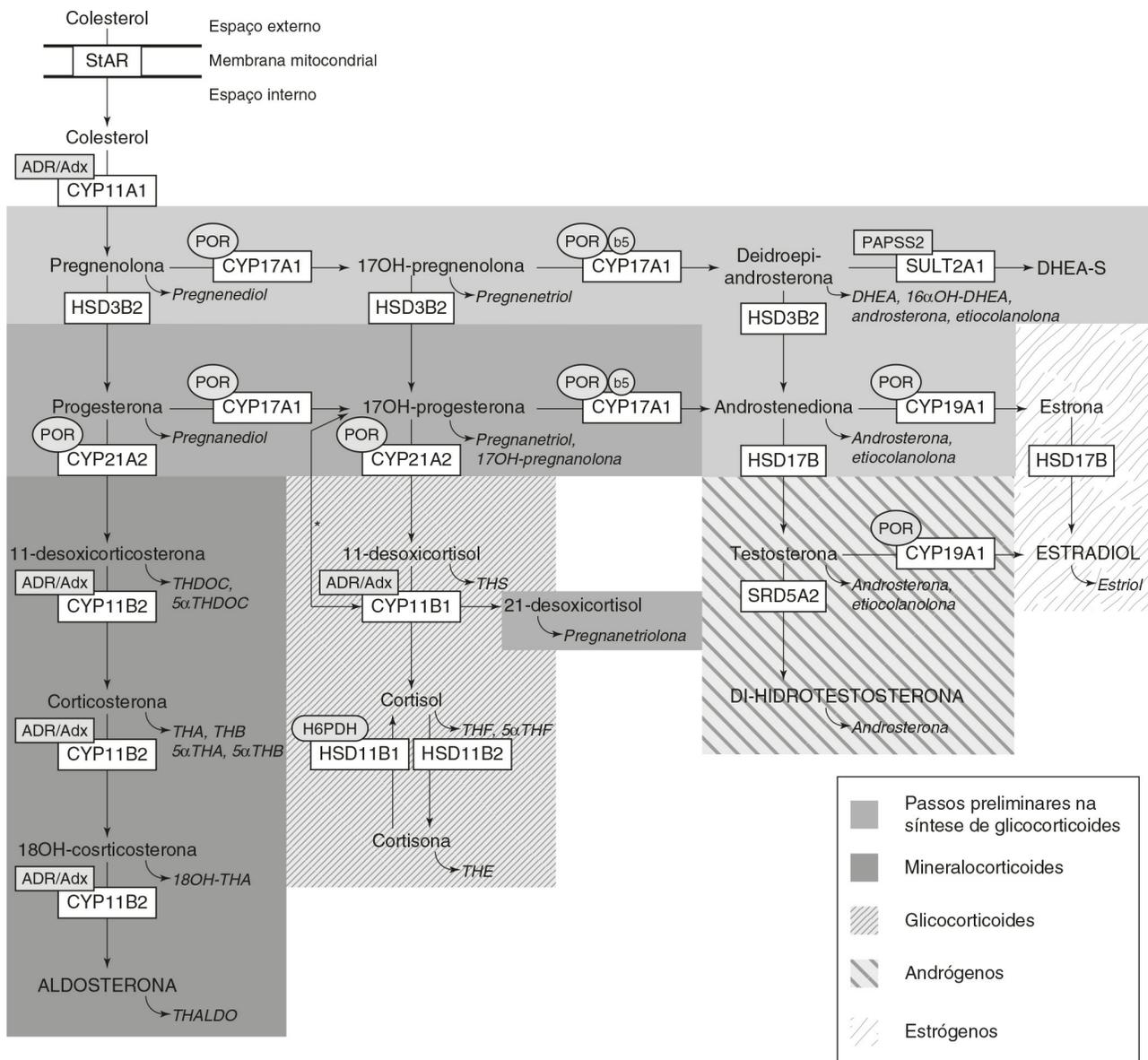


FIGURA 21.5 ■ Síntese e metabolismo de hormônios esteroides. Essa figura ilustra a formação das grandes classes de hormônios oriundas do colesterol. Os nomes dos esteroides de acordo com a nomenclatura convencional são hormônios esteroides e precursores; aqueles em itálico são metabólitos urinários dos supracitados. As principais enzimas transformadoras estão nos quadros retangulares, os cofatores (enzimas “facilitadoras”), nos ovais. As enzimas mitocondriais CYP tipo I, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, que requerem transferência de elétrons via adrenodoxina redutase (ADR) e adrenodoxina (Adx), estão sinalizadas com o quadro ADR/Adx. As enzimas microsossomais CYP tipo II, CYP17A1, CYP17A2, CYP19A1, que recebem elétrons da P450 oxidorrreductase (POR), estão sinalizadas pela sigla POR dentro de um círculo. A reação 17,20-liase, catalisada pela CYP17A1, requer, além de POR, o citocromo b5, indicado pela sigla b5 em um círculo. De maneira similar, a hexose-6-fosfato desidrogenase (H6PDH) é o cofator gerador para a 11β-HSD1. O asterisco indica a 11-hidroxição da 17OHP a 21-desoxicortisol na deficiência de 21-hidroxilase. A conversão da androstenediona em testosterona é catalisada pela HSD17B3 nas gônadas e pela AKR1C3 (HSD17B5) na adrenal. StAR, proteína reguladora esteroideogênica aguda; CYP11A1, enzima P450 de clivagem da cadeia lateral; HSD3B2, 3β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2; CYP17A1, 17-α-hidroxilase; CYP21A2, 21-hidroxilase; CYP11B1, 11β-hidroxilase; CYP11B2, aldosterona sintase; HSD17B, 17β-hidroxiesteroide desidrogenase; CYP19A1, P450 aromatase; SRD5A2, 5α-redutase tipo 2; SULT2A1, sulfotransferase 2A1; PAPS2, 3'-fosfoadenosina 5'-fosfossulfato sintase 2; TH, tetra-hidro. Com permissão: Krone et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 121:496-504.

Hormônio antimülleriano

O hormônio antimülleriano, também conhecido como substância inibidora mülleriana, é fortemente expresso nas células de Sertoli desde a diferenciação testicular até a puberdade e em menor grau nas células granulomatosas, do nascimento até a menopausa. A dosagem da concentração de HAM na mulher adulta é utilizada para avaliar a reserva ovariana. Informações publicadas sobre as concentrações circulantes de HAM devem ser interpretadas com cautela devido às diferenças com relação aos anticorpos primários, calibração padrão e unidades utilizadas para a dosagem nos imunoenaios. Em garotos, o HAM é detectável ao nascimento em concentrações circulantes muito maiores que em garotas, e essas concentrações aumentam durante a infância, antes de decaírem gradualmente na puberdade. Portanto, pode ser útil repetir a dosagem de HAM ainda na infância se um menino recém-nascido apresenta uma concentração baixa. Como resumido na Tabela 21.2, a dosagem de HAM é uma ferramenta poderosa na avaliação da atividade das células de Sertoli em crianças com suspeita de DDS e, ainda, pode ter utilidade diagnóstica em condições associadas à deficiência de andrógenos ou insensibilidade.

TABELA 21.2 Interpretação das concentrações séricas de HAM em DDS

HAM sérico	Tecido testicular	Interpretação
Indetectável	Ausente	HAC, 46,XX Disgenesia gonadal completa SDMP por defeito no gene do HAM
Dentro do intervalo de referência ajustado para a idade, para mulheres	Geralmente ausente	HAC, 46,XX Testículos disgenéticos ou ovotestes
Abaixo do intervalo de referência ajustado para a idade para homens e acima para mulheres	Presente	Testículos disgenéticos Ovotestes
Dentro do intervalo de referência ajustado para a idade, para homens	Geralmente normal	DDS XY não específico Hipogonadismo hipogonadotrófico SDMP por defeito em HAM-R DDS 46,XX testicular Ovotestes
Acima do intervalo de referência ajustado para a idade, para homens	Presente	AIS, especialmente a síndrome de insensibilidade completa aos andrógenos Deficiência de 5 α -redutase Defeito na biossíntese de testosterona Hipoplasia das células de Leydig

SDMP, síndrome dos ductos müllerianos persistentes; AIS, síndrome de insensibilidade aos andrógenos; HAC, hiperplasia adrenal congênita.

Fator semelhante à insulina 3

O fator semelhante à insulina 3 (INSL3) é um dos hormônios secretados pelas células de Leydig nos testículos e possuem um papel central na descida testicular durante o desenvolvimento fetal. Em homens, as concentrações de INSL3 circulantes apresentam uma característica padrão com um aumento perinatal transiente, baixas concentrações durante a infância, elevação durante a puberdade com as concentrações mais altas encontradas na vida adulta, quando é expresso constitutivamente. Tem-se reconhecido o fator semelhante à insulina 3 como um marcador mais sensível da diferenciação e função das células de Leydig que a testosterona e, portanto, tem valor clínico potencial quando usado como adjuvante nas investigações padrão para DDS e pode evitar a confiança nos testes de estímulo com hCG para avaliar a função testicular adequadamente. Em mulheres, o INSL3 é produzido pelas células tecais e pelo corpo lúteo, portanto, as concentrações são indetectáveis até a puberdade, quando ocorre o ciclo ovariano ativo. As concentrações circulantes de INSL3 são significativamente menores nas mulheres, em comparação aos homens. As maiores barreiras para o uso do INSL3 na prática de rotina são a falta de valores de referência apropriados para a idade, imunoenaios comerciais sensíveis e robustos e estudos de larga escala.

Inibinas

As inibinas, produzidas pelas células granulomatosas e tecais do ovário e células de Sertoli dos testículos, possuem um importante papel no controle por *feedback* negativo da secreção de gonadotrofina pela pituitária. As duas isoformas mais presentes na circulação são as inibinas A e B. Nos homens, a inibina B, marcador da função das células de Sertoli, é a única forma ativa presente biologicamente. Após uma elevação inicial na concentração logo após o nascimento, a inibina B permanece baixa até o início da puberdade, quando a elevação das concentrações sinaliza a maturação das células de Sertoli e refletem, acuradamente, a espermatogênese. Nas mulheres, ambas as inibinas A e B são produzidas. As concentrações de inibina B apresentam um padrão bifásico com um pico por volta dos três meses, uma fase pré-puberal quiescente e elevação gradual alguns anos antes do início da puberdade, sugerindo um aumento pré-puberal na atividade folicular. A inibina A se torna detectável apenas nos últimos estágios da puberdade. Durante o ciclo menstrual, a inibina B predomina durante a fase folicular, refletindo o recrutamento de folículos pré-antrais, ao passo que a inibina A é a isoforma mais produzida durante a fase lútea, sendo secretada por folículos dominantes e pelo corpo lúteo.

Os radioimunoensaios originais para inibinas não foram capazes de distinguir entre a inibina alfa livre não ativa biologicamente e as inibinas biologicamente ativas A ou B. Portanto, sua potencial utilidade diagnóstica, em vários campos da endocrinologia reprodutiva, não foi verdadeiramente reconhecida até o desenvolvimento de imunoenaios específicos e sensíveis para as inibinas A e B. Quando usada em combinação com investigações de base padrão da função reprodutora, a inibina B tem considerável potencial no auxílio de diagnósticos de distúrbios do desenvolvimento puberal (atraso e precocidade) e deficiência ovariana prematura e testicular.

Teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG)

O estímulo com hCG possibilita a identificação do tecido testicular funcional, bem como os defeitos na síntese de testosterona (Fig 21.6). No entanto, é um exame invasivo que somente deve ser realizado como segunda opção, após discussão com o

endocrinologista pediátrico da equipe local de DDS. A maioria dos protocolos para estímulo com hCG, no Reino Unido, utiliza de 1.000 a 1.500 unidades de hCG intramuscular, por três dias consecutivos. Pode-se dar sequência com o estímulo utilizando 1.550 unidades em dois dias por semana nas duas semanas seguintes. Em crianças, três dias de estímulo com hCG podem ser suficientes. Em crianças muito novas com o eixo gonadal intrinsecamente ativo, o teste de estímulo com hCG pode não ser necessário se houver elevação das concentrações séricas de testosterona em amostras seriadas de sangue. A resposta de testosterona ao hCG pode ser vista como normal se as concentrações de testosterona absoluta atingirem um nível acima do limite superior para o intervalo pré-puberal normal ou se houver aumento de duas vezes em relação ao nível basal. Minimamente, outros andrógenos devem ser avaliados, tais como a di-hidrotestosterona (DHT) e a androstenediona. Para estes dois metabólitos, o pós-hCG, a amostra do dia quatro, é mais importante que a amostra pré-hCG. Após um estímulo prolongado de hCG, não há benefício adicional em se analisar uma amostra para estes metabólitos, no dia 22. No entanto, esta amostra coletada no dia 22, para avaliação de testosterona, pode ser armazenada e utilizada para a avaliação de DHT ou androstenediona se a análise não for concluída no dia 4. Na presença de uma baixa resposta de testosterona após o estímulo com hCG, deve-se considerar a avaliação da função adrenal por um teste padrão de estímulo com ACTH sintético. Não há evidências suficientes, atualmente, para recomendar que toda criança com DDS XY realize este teste, mas os médicos devem estar cientes da clara associação entre algumas formas de DDS e a insuficiência adrenal primária. Deve-se considerar avaliação minuciosa da função adrenal em crianças com diagnóstico em que a associação já tenha sido descrita e em crianças com qualquer suspeita de insuficiência adrenal, especialmente aquelas com baixos precursores de esteroides no perfil urinário de esteroides.

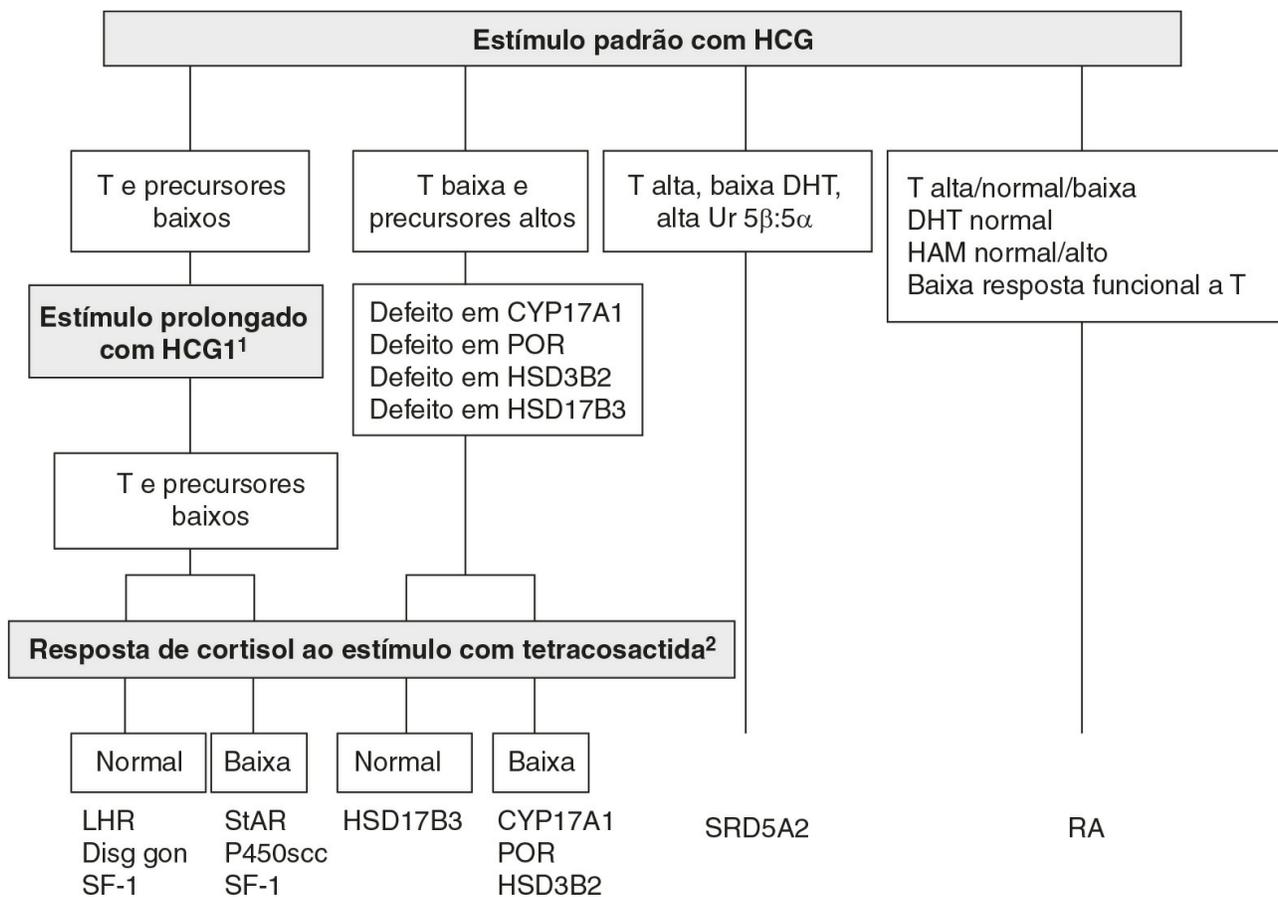


FIGURA 21.6 ■ Interpretação dos resultados do teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG) ao se investigar DDS XY e aspectos para consideração do estímulo prolongado com hCG e com o hormônio adrenocorticotrofina. ¹Deve-se considerar o teste de estímulo prolongado com hCG nos casos em que há baixa resposta de testosterona (T) a um teste padrão de estímulo com hCG. ²Deve-se considerar o teste de estímulo com tetracosactida nos pacientes que apresentam uma baixa resposta de testosterona ao estímulo com hCG. Crianças 46,XY com hiperplasia adrenal congênita lipóide, decorrente de um defeito regulatório esteroidogênico agudo, ou deficiência de P450scc, decorrente de um defeito de CYP11A1, possuem genitália feminina e apresentam estado de perda de sais nos primeiros dias ou semanas de vida antes de se realizar um teste de tetracosactida. Disg gon, disgenesia gonadal; para outras abreviações, consultar o texto e [Tabela 21.5](#).

O papel do geneticista clínico

É útil estabelecer um diagnóstico molecular específico na conduta clínica de pacientes e, também, para oferecer aconselhamento genético adequado para a família. No entanto, é limitado o número de testes genéticos diagnósticos que estão disponíveis em laboratórios de DNA credenciados, no Reino Unido ou internacionalmente, além de terem alto custo. Uma vez

que o desenvolvimento das análises cromossômicas e de DNA aceleram as pesquisas biomédicas, muitas técnicas, como a amplificação multiplex de sondas dependente de ligação (MLPA) e a hibridização genômica comparativa (CGH), têm potencial para se tornar rotina na prática clínica. As plataformas de sequenciamento de DNA da próxima geração permitirão que o sequenciamento genômico total para doenças raras se torne uma realidade e com um preço acessível. O geneticista clínico, em um centro especializado em DDS, está situado corretamente para julgar qual técnica é apropriada e de custo-benefício adequado para cada situação clínica. O DNA pode ser armazenado por tempo indeterminado com o consentimento do paciente, assim, se houver novas oportunidades de testes diagnósticos complementares, as alíquotas de DNA podem ser acessadas, evitando a repetição da punção venosa. Se o diagnóstico molecular for obtido em um laboratório de pesquisa, deve-se buscar a confirmação por um laboratório clínico acreditado antes de disponibilizar os resultados para a família. O envolvimento próximo entre serviços de genética clínica pode assegurar que a equipe multidisciplinar abranja todos os aspectos do aconselhamento genético, incluindo o fornecimento de informação à família, a forma de hereditariedade do distúrbio e as escolhas ou opções disponíveis para lidar com os riscos. Quando se consideram investigações ou intervenções pré-natais, estas relações com os serviços de genética clínica também são essenciais.

Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual

DDS XX

Os DDS 46,XX podem ser classificados em distúrbios do desenvolvimento ovariano, doenças com excesso de andrógeno e outras síndromes, que estão associadas, geralmente, a outras anormalidades do desenvolvimento ([Tabela 21.3](#)).

TABELA 21.3 Sistema de classificação para os DDS

DDS de sexo cromossômico	DDS 46,XY	DDS 46,XX
A: 45,XO (síndrome de Turner e variações)	A: Distúrbios do desenvolvimento gonadal (testicular) 1. Disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer) 2. Disgenesia gonadal parcial	A: Distúrbios do desenvolvimento gonadal (ovariano) 1. DDS ovotesticular 2. DDS testicular (p. ex., p. ex., SRY+, SOX9 dup)
B: 47,XXY (síndrome de Klinefelter e variações)	B: Distúrbios na síntese ou ação de andrógenos 1. Defeito na biossíntese de andrógenos (p. ex., deficiência de 17-hidroxiesteroide desidrogenase, deficiência de 5 α -reductase, mutações em StAR) 2. Defeito na ação dos andrógenos (p. ex., p. ex., a CAIS e a PAIS)	B: Excesso de andrógenos 1. Fetal (p. ex., deficiência de 21-hidroxilase, deficiência de 11-hidroxilase) 2. Fetoplacental (deficiência de aromatase, deficiência de POR)
C: 45,XO/46,XY (disgenesia gonadal mista, DDS ovotesticular)	C: Outros (p. ex., p. ex., hipospadias graves, extrofia cloacal)	C: Outros (p. ex., p. ex., extrofia de cloaca, atresia vaginal, MURCS, outras síndromes)
D: 46,XX/46,XY (quimérico, DDS ovotesticular)		

CAIS, síndrome da insensibilidade completa aos andrógenos; MURCS, aplasia dos ductos müllerianos, aplasia renal, displasia dos somitos cervicotorácicos; PAIS, síndrome da insensibilidade parcial aos andrógenos; POR, deficiência de P450 oxidorreductase; StAR, proteína regulatória esteroideogênica aguda.

Distúrbios de excesso de andrógenos

A hiperplasia adrenal congênita é a causa mais comum de DDS 46,XX com genitália ambígua no período neonatal ou primeira infância; caracteriza-se por excesso de andrógenos, alteração variável na função de glicocorticoides e mineralocorticoides e um perfil específico de hormônios esteroides. O perfil urinário de esteroides pode identificar os defeitos enzimáticos, incluindo a deficiência de 21 α -hidroxilase (90 a 95% dos casos), 11 β -hidroxilase (4 a 8% dos casos), 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (rara) e P450 oxidorreductase (prevalência desconhecida). Em sua forma mais severa, a deficiência de 21 α -hidroxilase se manifesta com uma crise aguda de perda de sais durante a segunda ou terceira semana de vida. As características bioquímicas precoces são a acidose hipercalêmica e excreção urinária de sódio elevada *antes* de começar a diminuir o sódio plasmático. A deficiência de P450 oxidorreductase (ORD) se manifesta bioquimicamente como uma aparente combinação das deficiências de CYP17A1 e CYP21A2, algumas vezes parecendo a deficiência de CYP19A1 (aromatase). Ao contrário de outras formas de HAC, a ORD se caracteriza pelo aumento das concentrações de andrógenos apenas durante os períodos pré-natal e neonatal inicial, após o qual a deficiência de hormônio sexual se desenvolve rapidamente. Detalhes complementares destes defeitos enzimáticos são apresentados na [Tabela 21.4](#).

TABELA 21.4 Características dos distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XX devido a excesso de andrógenos

Hereditariedade e gene	Genitália	Derivados dos ductos		Gônadas	Sinais e sintomas típicos	Perfil hormonal
		Wolffianos	müllerianos			

Deficiência de 21-hidroxilase	Autossômica recessiva, <i>CYP21A2</i>	Ambígua	Ausentes	Normais	Ovários	Insuficiência adrenal severa na infância ± perda de sais; androgenização moderada a severa ao nascer; ± pigmentação	Diminuição de cortisol e/ou mineralocorticoides Elevação de 17-hidroxiprogesterona, 21-desoxicortisol, androstenediona, testosterona e/ou renina plasmática (atividade/concentração)
Deficiência de 11β-hidroxilase	Autossômica recessiva, <i>CYP11B1</i>	Ambígua	Ausentes	Normais	Ovários	Insuficiência adrenal severa na infância; androgenização moderada a severa ao nascer; hipertensão arterial com desenvolvimento em diferentes idades	Diminuição de cortisol, corticosterona, aldosterona e/ou renina plasmática (atividade/concentração) Elevação de 11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona, androstenediona, testosterona
Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase II	Autossômica recessiva, <i>HSD3B2</i>	Comumente a clitoromegalia ou virilização leve, também normal	Ausentes	Normais	Ovários	Insuficiência adrenal grave na infância ± perda de sais; androgenização durante a infância e a puberdade, pubarca precoce	Concentrações elevadas de esteroides Δ ⁵ C ₂₁ - e C ₁₉ , 17-hidroxipregnenolona e DHEA suprimível por dexametasona
Deficiência de P450 oxidorreductase	Autossômica recessiva, <i>POR</i>	Ambígua ou feminina normal	Ausentes	Normais	Ovários	Androgenização variável ao nascer e na puberdade, deficiência de glicocorticoides, características de malformações esqueléticas Androgenização materna durante a gravidez, com início possível no segundo trimestre	Combinação insuficiente de P450c17 e P450c21, cortisol baixo ou normal com baixa resposta ao estímulo com ACTH, 17-hidroxiprogesterona, testosterona, progesterona e corticosterona elevadas; estradiol baixo
Deficiência de P450 aromatase	Autossômica recessiva, <i>CYP19A1</i>	Ambígua	Ausentes	Normais	Ovários	Idade óssea atrasada, desenvolvimento de cistos ovarianos durante a infância e puberdade Androgenização materna durante a gravidez	Andrógenos elevados no sangue do cordão umbilical, andrógenos podem permanecer elevados ou normalizar em seguida ao nascimento

Adaptada de DSD Guidelines Clinical Endocrinology 2011; 75:12-26.

O DDS 46,XX ainda inclui distúrbios do desenvolvimento gonadal, inclusive o DDS 46,XX ovotesticular e o DDS 46,XX testicular. O primeiro se refere à presença de tecido ovariano com folículos bem como tecido testicular, antes conhecido como “hermafroditismo verdadeiro”. Esse distúrbio se manifesta, em geral, ao nascer, com genitália ambígua e virilização progressiva durante a puberdade e a maioria dos pacientes é criada como menino. A genitália interna geralmente compreende o útero e os ductos genitais, que se desenvolvem de acordo com a natureza da gônada ipsilateral. A minoria das crianças, que foi criada como menina, apresenta desenvolvimento das mamas na puberdade e pode, ainda, menstruar. Em alguns casos, há fertilidade. Em contrapartida, indivíduos com DDS 46,XX testicular geralmente possuem fenótipo masculino normal e ausência de estruturas müllerianas, sendo diagnosticados após a análise do cariótipo durante a investigação de infertilidade. No DDS 46,XX testicular, em torno de 80 a 90% dos pacientes possuem material cromossômico Y, inclusive o gene *SRY* translocado, o que é raramente detectado no DDS 46,XX ovotesticular. Em outros pacientes com DDS 46,XX testicular, foram descritas duplicações do gene *SOX9* e mutações no gene *RSOY1*. Em pacientes com suspeita de DDS 46,XX ovotesticular, é necessário que se avalie o potencial funcional dos tecidos testicular e ovariano por meio de uma combinação de exames bioquímicos e de imagem e exploração cirúrgica.

Os distúrbios do desenvolvimento mülleriano são outro grupo de DDS 46,XX e, nestes pacientes, a função ovariana é geralmente normal, porém, associada a anomalias anorretais e outras malformações características. Embora a maioria dos casos de distúrbios do desenvolvimento mülleriano não esteja associada a excesso de andrógenos, sua presença, particularmente em adolescentes, deve alertar o médico para a possível anormalidade do gene *WNT4*.

DDS XY com baixa testosterona e baixas concentrações de precursores

O diagnóstico diferencial de DDS 46,XY associado a baixas concentrações de testosterona e precursores inclui: defeitos que ocorrem no início da síntese de esteroides (proteína reguladora esteroideogênica aguda [StAR], enzima P450 de clivagem da cadeia lateral [P450scc]/*CYP11A1*, às vezes Smith-Lemli-Optiz/*DHCR7*); alterações no receptor de LH (*LHCGR*), e as formas completa e parcial de disgenesia gonadal (testicular) (Tabela 21.5).

TABELA 21.5 Características dos distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY por deficiência de andrógenos ou resistência

Hereditariedade e gene	Genitália	Derivados dos ductos Wolffianos	Derivados dos ductos müllerianos	Gônadas	Características típicas	Perfil de hormônios
Hipoplasia das células de <i>Autossômica recessiva, LH/HCGR</i>	Feminina, hipospadias ou	Hipoplásticos	Ausentes	Testículos	Subandrogenização com falência variável	T e DHT baixas, LH e FSH elevados, resposta exagerada de

Leydig		micropênis				da produção de hormônios na puberdade	LH ao LHRH, baixa resposta de T e DHT ao estímulo com hCG
HAC lipóide	Autossômica recessiva, <i>StAR</i>	Feminina, raramente ambígua ou masculina	Hipopláscicos ou normais	Ausentes	Testículos	Insuficiência adrenal severa na infância com perda de sais, falha do desenvolvimento puberal, raros casos associados à deficiência isolada de glicocorticóides	Geralmente deficiente de glicocorticóide, mineralocorticóides e hormônios sexuais
Deficiência de P450SCC	Autossômica recessiva, <i>CYP11A1</i>	Feminina, raramente ambígua ou hipospádias	Normais	Ausentes	Testículos	Insuficiência adrenal severa na infância com perda de sais, variando para insuficiência adrenal leve com início na infância	Geralmente deficiente de glicocorticóide, mineralocorticóides e hormônios sexuais
Deficiência de 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase II	Autossômica recessiva, <i>HSD3B2</i>	Ambígua, hipospádias	Normais	Ausentes	Testículos	Insuficiência adrenal severa na infância \pm perda de sais, baixa androgenização na puberdade, com ginecomastia	Concentrações elevadas de esteróides Δ^5 C ₂₁ - e C ₁₉ , 17-hidroxipregnenolona e DHEA suprimível por dexametasona
Deficiência combinada de 17 α -hidroxilase/17,20-liase	Autossômica recessiva, <i>CYP17A1</i>	Feminina, ambígua, hipospádias ou micropênis	Ausentes ou hipoplásicos	Ausentes	Testículos	Virilização baixa ou ausente na puberdade, ginecomastia, hipertensão	T diminuída, LH e FSH elevados, desoxicorticosterona plasmática, corticosterona e progesterona elevadas, diminuição de atividade/concentração de renina plasmática, baixa hipertensão por renina com alcalose hipocalêmica
Deficiência isolada de 17,20-liase	Autossômica recessiva, <i>CYP17A1</i> , geralmente afetando domínios redox chave, a causa alternativa é por mutações no citocromo b5 (<i>CYB5</i>)	Feminina, ambígua ou hipospádias	Ausentes ou hipoplásicos	Ausentes	Testículos	Androgenização baixa ou ausente na puberdade, ginecomastia,	T, DHEA, androstenediona e estradiol diminuídos, elevação anormal de 17-hidroxiprogesterona e 17-hidroxipregnenolona plasmáticas, LH e FSH elevados, aumento da razão de C ₂₁ -desoiesteróides para C ₁₉ esteróides após estímulo com hCG
Deficiência isolada verdadeira de 17,20-liase (Deficiência do citocromo b5)	Autossômica recessiva, <i>CYP17A1</i> , causada por mutações missense no citocromo b5 (<i>CYB5</i>)	Feminina, ambígua ou hipospádias	Normais	Ausentes	Testículos	Androgenização baixa ou ausente na puberdade	T diminuída, DHEA, resposta normal de cortisol ao estímulo com ACTH, elevação dos metabólitos de 17-OHP à excreção dos metabólitos de andrógenos, excreção normal de mineralocorticóides e glicocorticóides. Metemoglobina elevada
Deficiência de P450 oxidorreductase	Autossômica recessiva, <i>POR</i>	Ambígua, hipospádias ou masculina normal	Ausentes ou hipoplásicos	Ausentes	Testículos	Androgenização variável ao nascer e na puberdade, deficiência de glicocorticóides, características de malformações esqueléticas. Androgenização materna durante a gravidez, com início possível no segundo trimestre	Combinação insuficiente de P450c17 e P450c21, cortisol normal ou baixo com baixa resposta ao estímulo com ACTH, 17-hidroxiprogesterona elevada, testosterona baixa
Deficiência de 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3	Autossômica recessiva, <i>HSD17B3</i>	Feminina, ambígua, bolsa vaginal cega	Presentes	Ausentes	Testículos	Androgenização na puberdade, ginecomastia variável	Estrona plasmática elevada, razão de testosterona:androstenediona e estradiol diminuídos após estímulo com hCG, LH e FSH elevados
Deficiência de 5 α -redutase-2	Autossômica recessiva, <i>SRDA2</i>	Ambígua, micropênis, hipospádias, bolsa vaginal cega	Normais	Ausentes	Testículos	Pelos faciais e corporais diminuídos, não há recuo de pelos temporais, próstata não palpável	Diminuição da razão de 5 α :5 β e esteróides C21 e C19 na urina, razão T:DHT elevada antes e depois do estímulo com hCG, modesta elevação de LH, diminuição da conversão de T a DHT <i>in vitro</i>
CAIS	Recessiva ligada ao X, <i>RA</i>	Feminina com bolsa vaginal cega	Geralmente presentes, dependendo	Ausentes ou vestigiais	Testículos	Pelos pubianos e axilares escassos ou ausentes,	LH e T elevados, estradiol elevado, níveis normais ou levemente elevados de FSH,

			do tipo de mutação			desenvolvimento das mamas e hábitos corporais femininos durante a puberdade, amenorreia primária	resistência aos efeitos androgênicos e metabólicos de T (pode ser normal em alguns casos)
PAIS	Recessiva ligada ao X, RA	Ambígua com bolsa vaginal cega, hipospadias isoladas, masculina normal com infertilidade (leve)	Geralmente normais	Ausentes	Testículos	Pelos axilares e pubianos normais a diminuídos, crescimento de barba e pelo corporal, ginecomastia comum na puberdade	LH e T elevados, estradiol elevado, níveis normais ou levemente elevados de FSH, resistência parcial aos efeitos androgênicos e metabólicos de T

DHT, di-hidrotestosterona; FSH, hormônio foliculoestimulante, hCG, gonadotrofina coriônica humana; LH, hormônio luteinizante; T, testosterona; DHEA, diidroepiandrosterona; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; 17-OHP, pregnanetriol; RA, receptor de andrógenos; CAIS, síndrome da insensibilidade completa aos andrógenos; PAIS, síndrome da insensibilidade parcial aos andrógenos.
Adaptada de DSD Guidelines Clinical Endocrinology 2011;75:12-26.

Vale ressaltar que a deficiência de 17 α -hidroxilase/17,20-liase (*CYP17A1*), completa ou parcial, também se manifesta com baixas concentrações de testosterona e seus precursores se os únicos intermediários avaliados forem o SDHEA e a androstenediona. O diagnóstico real pode ser obtido pela avaliação da função adrenal pela dosagem de ACTH, cortisol após estímulo com ACTH, atividade de renina plasmática (ARP), 11-desoxicorticosterona (DOC), aldosterona, os precursores Δ 5-(pregnenolona, 17OHPreg) e Δ 4-(progesterona, 17OHP) ou pela análise de esteroides na urina. A deficiência de 17,20-liase e a ORD também podem ser diagnosticadas com essa abordagem. Os blocos proximais da via (StAR e P450scc) afetam a esteroidogênese na glândula adrenal e na gônada em desenvolvimento.

As alterações no receptor de LH (“hipoplasia das células de Leydig”) resultam, tipicamente, em concentrações basais de LH elevadas, LH hiper-responsivo ao estímulo com GnRH, baixas concentrações de testosterona e precursores e prejuízo na resposta de andrógenos ao estímulo com hCG. Não há presença de estruturas müllerianas e a função adrenal é normal. Diversos fenótipos foram descritos, inclusive genitália ambígua e micropênis. Em alguns pacientes, o LH basal pode não estar elevado quando o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas estiver quiescente (de 6 meses até a infância tardia).

Na disgenesia gonadal completa (síndrome de Swyer), as crianças geralmente apresentam fenótipo feminino com gônadas intra-abdominais em fita. Em algumas situações, podem-se encontrar ovoteste e até mesmo ovários. As estruturas müllerianas geralmente estão presentes devido ao prejuízo na secreção de HAM na vida fetal. Observam-se baixas concentrações de andrógenos e seus precursores, elevação de LH, dependendo da idade, e uma resposta de testosterona pobre ou ausente ao estímulo com hCG. As concentrações de HAM são baixas ou indetectáveis. A função adrenal é geralmente normal, a menos que o defeito de base seja no fator esteroidogênico 1 (*SF-1*) ou fatores relacionados à adrenal ou às gônadas.

A disgenesia gonadal parcial (testicular) pode-se manifestar com diversos fenótipos, desde clitoromegalia à genitália ambígua ou hipospadias severas. As estruturas müllerianas podem ou não estar presentes e testículos de tamanho e arquitetura variáveis podem estar presentes ao longo da via descendente. O perfil bioquímico é similar ao da disgenesia gonadal completa, mas é menos severo. Se houver negligência em relação a graus leves de clitoromegalia na infância, uma criança 46,XY com disgenesia gonadal parcial pode ter seus primeiros sinais na puberdade, com androgenização progressiva. A análise genética e de características associadas pode ser útil na definição da etiologia molecular de algumas formas de disgenesia gonadal.

A síndrome de Frasier é uma forma rara de disgenesia gonadal em que há doença renal crônica e o risco de gonadoblastoma nas gônadas em fita. A síndrome é causada por mutação no gene *WT1*, localizado no cromossomo 11p13, que codifica uma proteína zinc finger que atua como um fator de transcrição.

DDS XY com baixas concentrações de testosterona e altas concentrações de precursores esteroides

O DDS 46,XY com concentrações baixas de testosterona e altas de precursores pode ser causado por diversas variações da HAC, a saber: a deficiência de 17 α -hidroxilase (*CYP17A1*), a ORD e a deficiência de 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (3 β HSD2), causadas por mutações que inativam os genes correspondentes, *CYP17A1*, *POR* e *HSD3B2*. Além disso, o DDS 46,XY com baixos níveis de testosterona e altas concentrações de precursores pode ser encontrado em indivíduos acometidos pela deficiência de 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 (17 β HSD3), causada por mutações no gene *HSD17B3* (Tabela 2 1.5).

Cerca de 1% dos pacientes com DDS 46,XY tem deficiência de *CYP17A1*. Caracteristicamente, os indivíduos afetados apresentam genitália feminina e baixos níveis de DHEA, androstenediona e testosterona. Na ORD, as concentrações de esteroides sexuais são baixas, algumas vezes normais, ao passo que a pregnenolona, a progesterona e seus metabólitos se acumulam em decorrência da inibição combinada da atividade de *CYP21A2* e *CYP17A1*. Geralmente, há mais metabólitos de

mineralocorticoides em comparação aos de glicocorticoides, nos pacientes afetados, mas a hipertensão se manifesta apenas na adolescência ou depois. Embora a secreção basal de glicocorticoides seja suficiente, na maioria dos pacientes, a resposta de estresse ao ACTH é significativamente prejudicada, com a necessidade de compensação com hidrocortisona em épocas de estresse ou reposição permanente de glicocorticoides. A deficiência de 3β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (também nomeada deficiência de isomerase $\Delta 4$ - $\Delta 5$) resulta, invariavelmente, em deficiência de glicocorticoides, bem como em um grau variável de deficiência de mineralocorticoides; suas características peculiares são apresentadas na [Tabela 21.5](#). A enzima 17β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 é responsável pela conversão de androstenediona a testosterona nas gônadas e sua deficiência não tem efeito sobre a esteroidogênese adrenal. De maneira característica, há elevação da concentração de androstenediona e diminuição da concentração de testosterona, em particular após o estímulo com hCG. No entanto, uma baixa razão testosterona:androstenediona também pode ocorrer em pacientes com disgenesia gonadal e não se conhece a confiabilidade dessa baixa razão ao identificar a deficiência de 17β -HSD3. Na urina, o achado típico é um aumento dos metabólitos de andrógenos e androstenediona, androsterona e etiocolanolona, mas não se sabe se esse perfil se aplica a todas as idades.

DDS XY com concentrações normais de testosterona e precursores e baixas concentrações de DHT

A isoenzima 5α -redutase tipo 2 (SRD5A2) é altamente expressa nos tecidos sensíveis a andrógenos e converte a testosterona em um andrógeno mais potente, a di-hidrotestosterona (DHT), que é necessária para o desenvolvimento da genitália externa masculina. Ao nascer, a aparência externa da genitália de uma criança com deficiência de SRD5A2 pode variar de um fenótipo completamente feminino, hipospadias de gravidade variável a micropênis isolado. Geralmente, há uma história familiar positiva nessa condição autossômica recessiva. No soro, a razão testosterona:DHT em seguida ao estímulo com hCG geralmente excede 30:1. Em crianças de 3 a 6 meses de idade, o defeito pode ser facilmente identificado em uma amostra de urina que apresente uma redução da razão de esteroides C_{21} e C_{19} de 5α para 5β -reduzidos e o diagnóstico pode ser feito, portanto, em situações em que a criança tenha apresentado gonadectomia precoce. O diagnóstico precoce dessa condição é importante, pois a criança acometida pode precisar de reatribuição do sexo, caso ela tenha sido criada inicialmente como menina. Na criança criada como menino, a aplicação de um creme tópico de DHT pode ser uma maneira de avaliar o potencial de virilização da genitália a longo prazo.

DDS XY com concentrações normais de testosterona, precursores e DHT

É mais provável que o defeito na sinalização de andrógenos seja devido a uma disfunção do receptor de andrógenos (*RA*) e mutações que resultam em completa ausência de função do *RA*, levando à síndrome da insensibilidade completa aos andrógenos (CAIS). Esta se manifesta em recém-nascidos como uma discordância entre o fenótipo feminino e o cariótipo pré-natal de 46,XY, como inchaços inguinais em uma garota outrora normal ou durante a avaliação pós-natal por história familiar positiva. A síndrome da insensibilidade completa aos andrógenos geralmente se manifesta na adolescência com amenorreia primária e desenvolvimento normal das mamas. Com frequência, os pelos púbicos estão presentes e não devem ser usados para excluir o diagnóstico. Mutações que resultam em função residual do *RA* e graus variáveis de androgenização causam síndrome da insensibilidade parcial aos andrógenos (PAIS). Embora as crianças com PAIS geralmente tenham resposta normal de testosterona e DHT ao estímulo com hCG e um perfil de esteroides urinário normal, algumas demonstram uma resposta pobre ao estímulo com hCG. A concentração sérica de HAM é normal ou pode estar elevada. As concentrações de hormônio luteinizante são elevadas em face da elevação de testosterona sérica, refletindo um estado de resistência aos andrógenos. A história familiar de hereditariedade ligada ao X é informativa, embora um terço dos casos seja resultado de novas mutações espontâneas.

A avaliação funcional da sensibilidade aos andrógenos pode incluir o efeito clínico de uma breve administração de testosterona no falo ou o efeito da testosterona sistêmica em seguida ao estímulo com hCG. No entanto, não há consenso quanto à escolha do andrógeno, dose, método de administração, duração do tratamento ou à definição de uma resposta satisfatória no crescimento do falo. A sensibilidade aos andrógenos também pode ser avaliada pela mensuração da alteração de SHBG, uma proteína responsiva aos andrógenos que normalmente tem sua concentração diminuída após a exposição aos andrógenos. Essa queda de SHBG está ausente na CAIS, é variável na PAIS e difícil de interpretar em crianças jovens, que apresentam concentrações de SHBG circulante altamente variáveis. A análise do receptor de andrógenos pode revelar uma mutação em mais de 80% dos pacientes com fenótipo de CAIS e em 30% dos pacientes com fenótipo de PAIS, mas os estudos de ligação dos receptores de andrógenos não são necessários para o diagnóstico da síndrome de insensibilidade aos andrógenos. Alguns pacientes com DDS XY são livremente rotulados como “PAIS” quando não há identificação conclusiva de alterações genéticas ou bioquímicas na função gonadal, síntese ou ação dos andrógenos. O termo PAIS deve ser utilizado somente para crianças que possuem DDS XY e mutação patogênica do *RA*.

DISTÚRBIOS DA PUBERDADE

Puberdade precoce

Considera-se que os sinais da puberdade que ocorrem antes de 8 anos, em meninas, e 9 anos, em meninos, indicam a puberdade precoce. O problema é mais comum em meninas e, geralmente, não se sabe a causa. Atribui-se a ocorrência precoce da puberdade na população aos efeitos de produtos xenoestrógenos no ambiente e, talvez, à elevada incidência de obesidade. Os adipócitos são uma fonte de estrógenos por meio da aromatização periférica. A puberdade precoce é muito observada em garotas que migram de ambientes desfavorecidos para a adoção em países desenvolvidos. A exposição prévia a produtos químicos, como pesticidas, juntamente com a realimentação e retomada do crescimento no novo ambiente podem ser o gatilho para a puberdade precoce. No [Quadro 21.1](#), estão listadas algumas das causas conhecidas de puberdade precoce em ambos os sexos. As lesões estruturais da região hipotalâmica-pituitária são reconhecidas por meio de técnicas de imagem sensíveis. Um traumatismo craniano severo pode ser abruptamente seguido pelo início da puberdade. Acredita-se que ocorra a ativação prematura do pulso gerador de GnRH. Mecanismos similares podem operar na hidrocefalia, paralisia cerebral, espinha bífida e infecções intracranianas.

QUADRO 21.1

Algumas causas de puberdade precoce

Dependentes de gonadotrofina (causas centrais)

- Idiopática (particularmente garotas)
- Tumores intracranianos (hamartomas hipotalâmicos)
- Elevação da pressão intracraniana (traumatismo, hidrocéfalo)
- Paralisia cerebral
- Irradiação craniana

Independentes de gonadotrofina

- Síndrome de McCune-Albright
- Elevação de esteroides sexuais periféricos (HAC)
- Tumores gonadais
 - Homens: adenoma nas células de Leydig, tumor adrenal
 - Mulheres: tumor nas células granulosa juvenis, cisto ovariano
- Mutações ativadoras no receptor de LH (limitadas aos homens)

Variações da puberdade

- Adrenarca prematura
- Telarca prematura (limitada às mulheres)
- Exposição a estrógenos ambientais
- Ginecomastia puberal

Puberdade dependente de gonadotrofina (causas centrais)

Embora a causa da puberdade precoce, na grande maioria das crianças, permaneça desconhecida, algumas crianças podem necessitar de uma avaliação endócrina do eixo puberal, como listado na [Tabela 21.6](#). Se for clinicamente apropriado, deve-se considerar as causas importantes destacadas a seguir.

TABELA 21.6 Investigação endócrina básica dos distúrbios da puberdade

Puberdade precoce	Puberdade tardia
LH, FSH, testosterona ou estradiol basais	LH, FSH, testosterona ou estradiol basais
Teste do estímulo agudo com GnRH	Teste do estímulo agudo com GnRH
Perfil de hormônios tireoidianos (TSH e T ₄ livre)	Testes de função tireoidiana (TSH e T ₄ livre)
Prolactina	Cariótipo periférico (mulheres)
β-hCG	Possivelmente teste de estímulo com hCG (homens)
Idade esquelética (óssea)	Idade esquelética (óssea)

Os tumores na região do hipotálamo que sabidamente estão associados à puberdade precoce incluem hamartomas, astrocitomas, neurofibromas e, ocasionalmente, craniofaringiomas. Embora a prevalência de tais tumores que causam a puberdade precoce seja a mesma para meninos e meninas, é mais provável que o tumor seja a causa da puberdade precoce nos meninos. O dano hipotalâmico-pituitário por irradiação de tumores intracranianos causa a deficiência pituitária de hormônio

do crescimento e do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), mas, paradoxalmente, a reativação prematura do pulso gerador de GnRH e a puberdade precoce.

A síndrome de McCune-Albright compreende a tríade: pigmentação da pele do tipo café-com-leite, displasia fibrosa óssea (afetando principalmente os ossos longos e a base do crânio) e puberdade precoce. Nas meninas, esta é tipicamente independente de gonadotrofina, como evidenciado pela resposta pré-puberal de LH e FSH a um estímulo agudo de GnRH. Ocorrem múltiplos cistos ovarianos que funcionam autonomicamente, bem como evidências de disfunção em outras glândulas como a tireoide (tireotoxicose), adrenal (síndrome de Cushing), pituitária (gigantismo e hiperprolactinemia) e paratireoide (hiperparatireoidismo). Essa condição pode-se manifestar no início da infância e progredir para hiperfunção ovariana dependente de gonadotrofina, com consequentes problemas de menstruação, em uma criança jovem. A síndrome McCune-Albright é menos comum em meninos e pode-se manifestar com o aumento assimétrico do tamanho dos testículos bem como com o desenvolvimento de características sexuais secundárias. Mutações somáticas que ativam a subunidade α da proteína G ($GS\alpha$), que compõe a proteína ligante de nucleotídeo guanina, que é um complexo estimulante alfa (GNAS) que se liga aos receptores de sete domínios transmembrânicos para a via de transdução de sinal do AMPc, causam ampla distribuição de alterações teciduais na síndrome. A mutação predominante é a substituição de uma arginina no códon 201, no gene $GS\alpha$. Mutações heterozigóticas que inativam $GS\alpha$ causam a osteodistrofia hereditária de Albright, uma síndrome caracterizada por baixa estatura, obesidade, baixos metacarpos, calcificação subcutânea e problemas comportamentais.

Testículos com hiperfuncionamento autônomo, independente do estímulo de gonadotrofina, também podem causar puberdade precoce em meninos, devido à hiperplasia das células de Leydig. As formas familiares são reconhecidas pela presença de sinais de virilização, mas com testículos inapropriadamente pequenos para o estágio avançado da puberdade. O início da puberdade precoce geralmente ocorre no final da infância ou até mesmo no início dessa fase. As concentrações de testosterona estão elevadas, ao passo que as concentrações de gonadotrofinas basais e, após estímulo com GnRH, estão suprimidas. O exame histológico dos testículos mostra a hiperplasia das células de Leydig e espermatogênese. Esta forma familiar e restrita aos homens de puberdade precoce é autossômica dominante e é causada por uma mutação ativadora de receptor de LH acoplado à proteína G. Encontram-se, ainda, mutações somáticas do receptor de LH em homens com adenomas nas células de Leydig sem histórico de puberdade precoce, mas um adenoma nas células de Leydig raramente ocorre como fenótipo da puberdade precoce. Isto vai de encontro ao fenótipo associado às mutações do receptor de TSH, em que a hiperplasia nodular da tireoide é geralmente uma característica histológica associada dessa forma de hipertireoidismo. O tratamento da puberdade precoce familiar restrita aos homens compreende um agente antiandrogênico, como a espironolactona, em associação com inibidor da enzima aromatase, como a testolactona ou anastrozol, mas não se conhecem os benefícios terapêuticos de longo prazo dessa abordagem. O uso de um análogo de GnRH não é apropriado, inicialmente, pois as concentrações de gonadotrofinas já estão suprimidas. No entanto, a puberdade precoce pode-se tornar dependente de gonadotrofina em um estágio mais avançado, quando pode-se adicionar ao tratamento um análogo de GnRH de longa ação.

Variações da puberdade precoce

A variação mais frequente da puberdade precoce é a telarca prematura ou o desenvolvimento das mamas isolado e precoce. A idade média de início é 1 a 3 anos e, ocasionalmente, o desenvolvimento das mamas pode persistir desde o período neonatal. O aumento das mamas pode ser unilateral ou bilateral e tende a aumentar e diminuir ao longo do tempo. Não ocorrem outros sinais de puberdade e a taxa de crescimento linear é normal para a idade cronológica. As concentrações séricas de estradiol e gonadotrofina permanecem pré-puberais, embora muitos imunoensaios não sejam sensíveis o suficiente para detectar flutuações nas concentrações de estradiol em meninas na pré-puberdade. Acredita-se que o crescimento das mamas seja o resultado do aumento da responsividade do tecido a um aumento transiente do estradiol circulante. Foram detectadas concentrações elevadas de SHBG em algumas garotas com telarca prematura, resultando, assim, em um aumento da razão das concentrações de estradiol livre para testosterona. Isso pode explicar o desenvolvimento das mamas, embora a concentração de estradiol total não esteja elevada. A fonte de estrógeno é ovariana e, às vezes, são detectados cistos nos ovários por ultrassonografia. Enquanto estudos populacionais sugerem a possibilidade da exposição a reagentes químicos no ambiente agindo como xenoestrógenos, é difícil provar tal exposição dos pacientes individualmente. A história natural da telarca prematura é o início da puberdade e da menarca em uma idade normal, bem como o potencial reprodutivo normal. Reconhece-se, ainda, uma forma de telarca variante, que está associada a um aumento na taxa de crescimento e maturação esquelética e uma resposta levemente exagerada de LH e FSH ao estímulo agudo com GnRH.

O sangramento vaginal recorrente isolado pode, às vezes, acontecer em garotas antes da puberdade. É importante excluir a possibilidade de lesões locais do trato genital, automutilação ou abuso à criança. Geralmente, está associado a aumento das concentrações de FSH que produzem estradiol suficiente para estimular o endométrio e induzir a parada subsequente do sangramento. Algumas vezes, são encontrados cistos ovarianos no ultrassom. Essa forma isolada e prematura de menarca é, geralmente, autolimitada e não há consequências adversas para a puberdade e capacidade reprodutiva.

Aplica-se o termo adrenarca prematura ao desenvolvimento precoce de pelos pubianos sem quaisquer outros sinais de puberdade. É mais comum em garotas, ocorrendo entre os 6 e 8 anos. A causa é um aumento na produção de andrógenos pela adrenal associado a concentrações elevadas de DHEA e seu sulfato, bem como de androstenediona. É parcialmente explicada por uma alteração na esteroidogênese regulada pelo receptor nuclear órfão NGF1B. A adrenarca prematura é geralmente seguida por uma progressão normal à puberdade. Existem algumas evidências de que garotas com adrenarca prematura apresentam risco maior de desenvolver, posteriormente, a síndrome do ovário policístico.

Puberdade tardia

O grande intervalo para a idade de início da puberdade em crianças normais foi enfatizado anteriormente. Considera-se puberdade tardia quando os sinais físicos não se iniciam em torno dos 13 anos em meninas e 14 anos em meninos. Estão listadas no [Quadro 21.2](#) algumas das causas de puberdade tardia em ambos os sexos. Esta lista não se esgota em si, mas abrange a maioria das causas importantes. Durante a avaliação clínica, é importante que se exclua uma doença crônica que possa se manifestar individualmente com crescimento lento e puberdade tardia, como a fibrose cística, doença inflamatória intestinal e anorexia nervosa.

QUADRO 21.2

Algumas causas de puberdade tardia

- Atraso constitutivo do desenvolvimento
- Hipogonadismo hipogonadotrófico
 - Tumores do SNC (craniofaringioma, germinoma)
 - Síndrome de Kallman
 - Síndrome de Prader-Willi
 - Mutação em GPR54
 - Mutação inativadora no receptor de GnRH
 - Hipoplasia adrenal congênita (associada à mutação em *DAX1*)
 - Deficiência de leptina
- Hipotireoidismo
- Doença de Cushing
- Hiperprolactinemia
 - Falência gonadal primária
 - Síndrome de Turner
 - Disgenesia gonadal (XX e XY)
 - Quimioterapia (p. ex., ciclofosfamida)
 - Radioterapia
- Disfunção sistêmica crônica
 - Doença inflamatória intestinal
 - Doença celíaca
 - Doença renal crônica
 - Privação psicossocial
 - Anorexia nervosa
 - Exercício intenso

Crescimento tardio e puberdade

A puberdade tardia se manifesta como um problema clínico mais comum em meninos do que em meninas. Esta pode ser uma averiguação enviesada, talvez por causa da grande pressão social com relação à puberdade tardia (e, portanto, baixa estatura) sobre os meninos em comparação às meninas. Grande parte das vezes, a puberdade tardia apenas representa o limite inferior extremo do intervalo fisiológico dos eventos puberais. Uma vez que esta é, inevitavelmente, acompanhada de baixa estatura, decorrente do aparecimento tardio do surto de crescimento puberal, essa causa comum é chamada de atraso constitutivo no crescimento e desenvolvimento. Com frequência, há histórico familiar de puberdade tardia. O resultado natural é que a puberdade se desenvolva espontaneamente (de acordo com a maturação esquelética, avaliada pela idade óssea em vez da idade cronológica) e leve a uma estatura final normal, embora tardiamente, de acordo com o potencial genético. Algumas vezes, administram-se baixas doses de esteroides sexuais a fim de iniciar o surto de crescimento puberal. A altura final pode ser aumentada em garotos com atraso constitutivo utilizando o tratamento com inibidores de aromatase durante a adolescência, mas há algumas preocupações de que tal tratamento pode ter efeitos indesejados sobre a saúde óssea nesse período crítico de desenvolvimento esquelético.

A puberdade tardia é uma alteração na velocidade de crescimento e maturação puberal associada a um atraso na ativação do pulso gerador de GnRH do hipotálamo. As concentrações plasmáticas de gonadotrofina, aleatórias e após estímulo com GnRH, são baixas e apropriadas para o desenvolvimento fisiológico, assim como as de esteroides gonadais. Encontra-se um perfil endócrino similar na puberdade tardia secundária ao hipogonadismo hipogonadotrófico, em que não ocorre o início

espontâneo da puberdade. A distinção entre estas duas variações pode ser difícil, mesmo quando se utiliza a terapia com GnRH pulsátil por curto período no estado pré-puberal. O início espontâneo da puberdade é o determinante final. A investigação familiar pode sugerir algumas causas raras, tais como mutações que afetam o gene do receptor de GnRH ou o gene *GPR54*. Ainda não foi encontrada uma mutação que relacione o gene *GnRH* à puberdade tardia. A baixa estatura na puberdade tardia é, em parte, o resultado da produção insuficiente de hormônio do crescimento (GH) refletida em diminuição da amplitude do pulso. Por sua vez, isso resulta em menor geração de IGF-1, que pode ser relevante para a função gonadal. A puberdade é uma complexa relação entre os hormônios sexuais, GH e fatores de crescimento ativados como resultado de fatores poligênicos e ambientais. Enquanto a descoberta do *GPR54* forneceu uma explicação molecular para uma forma rara de hipogonadismo hipogonadotrófico, não há registro de nenhuma mutação em *GPR54* na puberdade tardia constitutiva.

As causas orgânicas que afetam a região hipotalâmica-pituitária resultam em hipogonadismo hipogonadotrófico e puberdade tardia. Existem diversos exemplos, como craniofaringioma, gliomas óptico, germinoma, astrocitoma, traumatismo cranioencefálico (que também pode levar à puberdade precoce), efeitos da irradiação, doenças infiltrativas e lesões pós-infecção. Deve-se considerar uma causa orgânica quando a puberdade se inicia mas tem sua progressão interrompida.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

As síndromes que estão associadas à deficiência de gonadotrofina incluem as síndromes de Prader-Willi, Lawrence-Moon-Biedl e Kallman. A incapacidade de migração dos neurônios de GnRH a partir do placoide olfatório para o hipotálamo basomedial causa a síndrome de Kallman e explica a associação à anosmia. A síndrome de Kallman ligada ao X é causada por mutações no gene *KALI*, que codifica a proteína anosmina-1. A forma autossômica dominante é causada por mutações heterozigóticas no gene *FGFR1* (receptor de fator de crescimento de fibroblasto 1). As mutações inativadoras do gene *GPR54* causam hipogonadismo hipogonadotrófico isolado.

A deficiência de gonadotrofina isolada pode ocorrer em associação à *hipoplasia* adrenal congênita. Esta se manifesta nos indivíduos afetados durante a infância, com uma crise de perda de sais e mascarada, como se o diagnóstico fosse *hiperplasia* adrenal congênita. No entanto, as concentrações de esteroides adrenais são baixas e não respondem ao estímulo com ACTH. Suspeita-se do diagnóstico antes do nascimento devido à baixa excreção materna de estradiol, resultado da diminuição de substratos de esteroides das adrenais do feto acometido. A doença é ligada ao X; os meninos afetados não entram espontaneamente na puberdade por causa de uma deficiência de gonadotrofina associada. Os homens adultos apresentam azoospermia e baixa resposta ao tratamento com GnRH pulsátil. São descritas mutações em *DAX-1*, um gene do Xp21.3-21.2 que codifica um receptor órfão para hormônio nuclear, em pacientes com hipoplasia adrenal congênita ligada ao X e hipogonadismo hipogonadotrófico. Uma variação da síndrome pode-se manifestar pela primeira vez na vida adulta com insuficiência adrenal leve e hipogonadismo parcial. O fator esteroideogênico 1 (SF-1) é outro receptor nuclear órfão envolvido no desenvolvimento adrenal e hipotalâmico. Mutações raras causam falência adrenal e geralmente sexo XY reverso.

Hipogonadismo primário

Os outros quatro grandes grupos de distúrbios que se manifestam por meio da puberdade tardia são associados ao hipogonadismo primário. Nestes, as concentrações de gonadotrofinas são elevadas. As aneuploidias cromossômicas, a síndrome de Klinefelter (47,XXY) e a síndrome de Turner (45,XO e variações), são causas importantes de puberdade tardia. A síndrome de Turner tem incidência em torno de 1 em 2.000 meninas nativas. Estima-se que de 1 a 2% dos conceptos possuam a síndrome e apenas 1% destes não sofre aborto espontâneo. As duas características clínicas constantes dessa síndrome são a baixa estatura e a incapacidade de entrar na puberdade espontaneamente devido à falência ovariana prematura. A primeira indica que deve-se realizar uma cariotipagem periférica em qualquer garota baixa sem razão aparente para a falha do crescimento.

As características físicas típicas da síndrome de Turner podem nem sempre estar presentes. Essas incluem o pescoço curto e largo, que pode ser palmípede, baixa implantação da linha dos cabelos e das orelhas, palato ogival, ptose, unhas hipoplásicas, metacarpos curtos, cúbito valgo (aumento do ângulo de carga), pigmentação dos nevus e anomalias cardiovasculares. As meninas afetadas são geralmente pequenas ao nascer e possuem linfedema periférico, o que é um alerta para o diagnóstico. Os resultados de um estudo piloto usando a dosagem de FSH em gotas de sangue de recém-nascidos, para rastreamento, não foram sensíveis o suficiente. Os ensaios de pirosequenciamento para genotipagem quantitativa de marcadores de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês, *single nucleotide polymorphism*) informativos abrangendo o cromossomo X, em um programa de rastreamento para recém-nascidos, detectam, de maneira confiável, deleções completas ou parciais em X e mosaicos. A falha de crescimento está presente, invariavelmente, entre 2 e 3 anos de idade. A deficiência ovariana é um processo progressivo que se inicia na fase tardia da gestação e parece ser uma aceleração da diminuição do número de oócitos primários, que ocorre entre a vida fetal e pós-natal, em mulheres normais. Geralmente, as

gônadas em fita são os únicos remanescentes dos ovários, embora de 5 a 10% das meninas com síndrome de Turner tenham puberdade espontânea e menstruem. Um pequeno número apresenta a capacidade de engravidar, mas isso está associado a uma alta taxa de aborto, natimortos e malformações congênitas. A conduta dos pacientes com Turner requer a reposição com estrógenos no período em que se espera a puberdade e o uso precoce de GH para aumentar a estatura adulta. Diversos estudos confirmam que o GH pode aumentar significativamente a estatura final. O mosaico cromossômico na forma de 45,XO/46,XY pode apresentar algumas características do fenótipo de Turner, como baixa estatura, mas a manifestação pode ser ao nascer por causa da genitália anormal. Pacientes adultos com síndrome de Turner precisam de acompanhamento regular dos parâmetros cardiovasculares, alterações metabólicas, como resistência à insulina, doenças renais e deficiências auditivas sensorineurais. A síndrome de Turner representa um exemplo de falência ovariana prematura espontânea. Além disso, há outras causas adquiridas e genéticas para a falência ovariana.

A síndrome de Klinefelter afeta em torno de 1 em 1000 homens e se caracteriza por alta estatura, testículos pequenos e firmes, ginecomastia e infertilidade em adultos. Estes homens ainda são hipogonadais e, embora entrem na puberdade normalmente, eles têm a puberdade interrompida e o progresso, portanto, não ocorre como o esperado. As concentrações séricas de testosterona aumentam de maneira apropriada de acordo com os estágios da puberdade, ao passo que uma elevação característica das concentrações de gonadotrofina ocorre a partir dos 13 anos de idade. A fertilidade pode ser alcançada usando extração testicular para injeção de esperma intracitoplasmática. Os defeitos na biossíntese de testosterona e os efeitos da quimioterapia em doenças como a leucemia são outras causas de hipogonadismo primário nos homens. A anorquia (ausência de ambos os testículos ao nascer) é relativamente comum e, às vezes, refere-se a ela como síndrome do desaparecimento dos testículos. O desenvolvimento genital em garotos afetados, por outro lado, é normal, o que sugere que a função testicular (inclusive a produção de testosterona e HAM) também foi normal durante a fase inicial da gestação. Não se conhece a causa da regressão testicular, mas acredita-se que seja o resultado de uma torção testicular intrauterina. A presença ou ausência de tecido testicular após o nascimento pode ser avaliada por um teste de estímulo prolongado com hCG, a fim de determinar qualquer resposta na testosterona sérica. O HAM sério também é um marcador útil que evita a necessidade de realizar um teste de estímulo com hCG. Há um aumento dos níveis de gonadotrofina plasmática na idade esperada da puberdade.

Leitura complementar

Distúrbios do desenvolvimento sexual

- Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ et al. Genetic causes of human reproductive disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2447–54.
- Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:12–26.
- Ahmed SF, Hughes IA. The genetics of male undermasculinisation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:1–18.
- Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:340–7.
- Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011a;283:635–43.
- Eggers S, Sinclair A. Mammalian sex determination – insights from humans and mice. *Chromosome Res* 2012;20:215–38.
- Federman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med* 2006;354:1507–14.
- Grinspon R, Chemes H, Rey RA. Decline in serum antiMüllerian hormone due to androgen action in early puberty in males. *Fertil Steril* 2012;98:e23.
- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF et al. LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:554–63.
- Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004;89:401–7.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776–88.
- Styne DM, Grumbach MM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology physiology and disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS et al. editors. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. pp. 969–1166.

Puberdade

- Achermann JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS et al. editors. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. pp. 783–848.
- Aubert ML, Pralong FP. Puberty: a sensor of genetic and environmental interactions throughout development. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254/255:1–233 [Special Issue].
- Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011b;283:635–43.
- Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal puberty and abnormal puberty. In: Brook CG, Clayton PE, Brown RS, editors. *Clinical paediatric endocrinology*. 5th ed. Oxford: Blackwell; 2005. pp. 90–112.
- Parent A-S, Teilmann GT, Juul A et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003;24:668–93.
- Slyper AH. The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advances in timing of onset of puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:1–8.

Função reprodutiva na mulher

Leslie D. Ross

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

FISIOLOGIA

Os ovários
Concentrações plasmáticas de hormônios reprodutores
Mudanças uterinas
Concepção

HORMÔNIOS REGULADORES DA FUNÇÃO REPRODUTIVA

Hormônio foliculoestimulante
Hormônio Luteinizante
Gonadotrofina coriônica humana
Inibina e ativina
Prolactina
Hormônio antimülleriano

HORMÔNIOS ESTEROIDES REPRODUTORES

Estrutura
Enzimas biossintéticas
Secreção de esteroides através do ciclo menstrual
Transporte e metabolismo do hormônio esteroide
Ações dos hormônios esteroides gonadais

OLIGO- E AMENORREIA

INFERTILIDADE

HIRSUTISMO E VIRILISMO

GRAVIDEZ

Introdução
Diagnóstico bioquímico da gravidez
Diagnóstico da gravidez ectópica
Monitoramento bioquímico da gravidez
Triagem para malformação fetal
Técnicas de amostragem de tecido fetal
Biopsia vilo-coriônica
Monitoramento do bem-estar materno e fetal
Monitoramento fetal intraparto

CONTRACEPÇÃO ORAL E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Introdução

Efeitos metabólicos dos estrógenos

Efeitos metabólicos dos progestogênios

Efeitos metabólicos dos contraceptivos

Terapia de reposição hormonal

APÊNDICE

INTRODUÇÃO

Em homens e mulheres normais, as gônadas produzem os hormônios esteroides que afetam as características sexuais secundárias, o funcionamento do trato reprodutivo e o comportamento sexual. A produção de gametas e hormônios pelas gônadas está sob controle dos hormônios glicoproteicos da pituitária. O eixo hipotálamo-pituitário-gonadal parece ser universal em todos os vertebrados: pequenas quantidades de fatores de liberação a partir do hipotálamo induzem a liberação de grandes quantidades de gonadotrofinas glicoproteicas e aumentos ainda maiores de esteroides gonadais. Esses esteroides, por sua vez, influenciam a taxa na qual eles mesmos são produzidos (controle de *feedback*).

FISIOLOGIA

Os ovários

Os ovários humanos produzem gametas femininos e hormônios sexuais esteroides. Ambas as funções dependem, em grande parte, do crescimento mensal e da ruptura de (geralmente) um único folículo ovariano.

No nascimento, cerca de 10^6 de células germinativas imaturas estão presentes nos ovários como ovócitos primários, presos entre as fases prófase e metáfase da primeira divisão meiótica. Cada ovócito primário é envolto por uma camada de células epiteliais, sendo esse conjunto conhecido como folículo primordial (Fig. 22.1). Os ovócitos primários não completam a meiose durante a infância. De fato, a maioria deles se degenera.

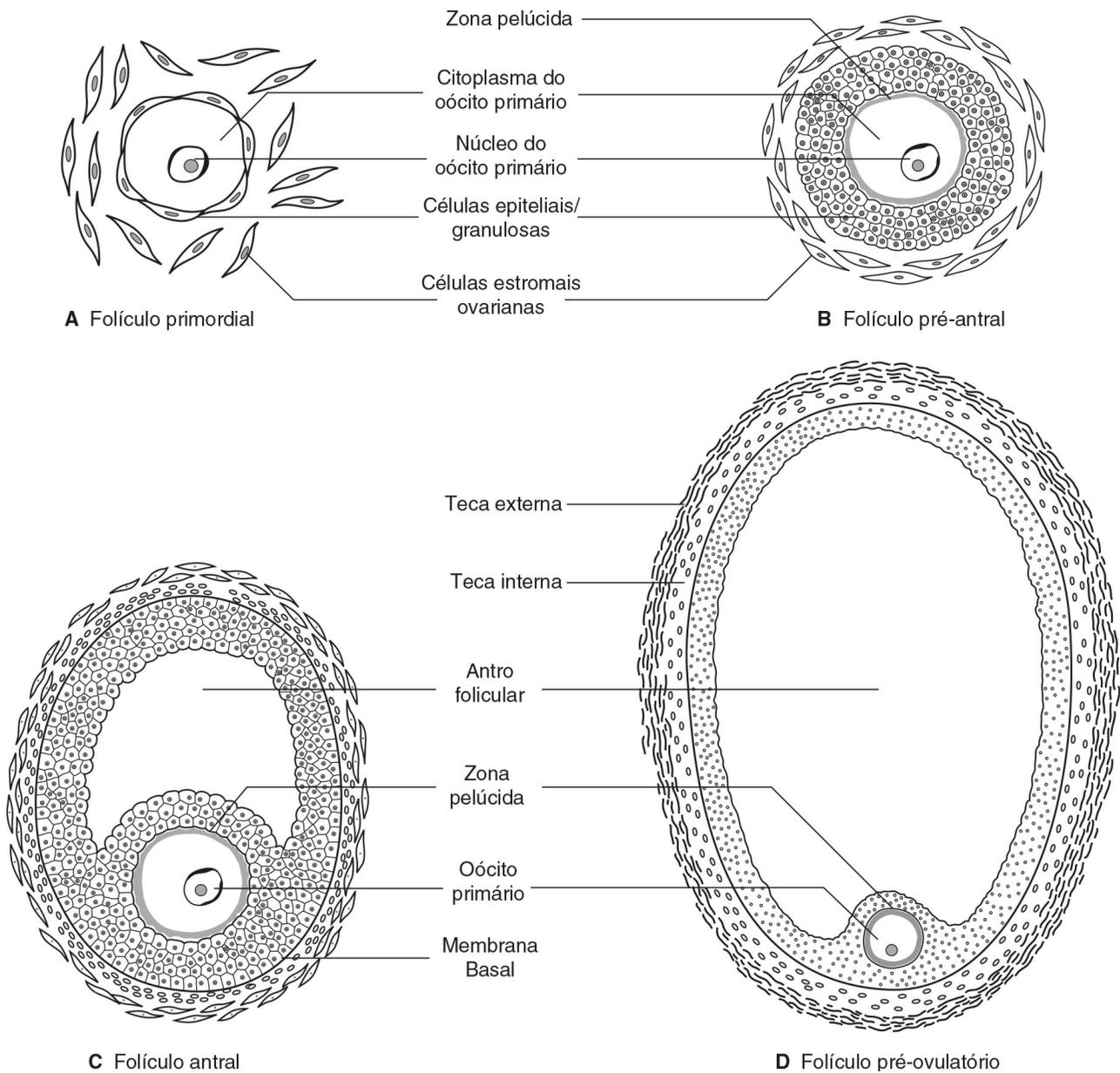


FIGURA 22.1 ■ Maturação de folículos ovarianos.

Durante a infância, os ovários permanecem inativos, mas na puberdade o ciclo ovariano mensal é estabelecido através da interação do hipotálamo e da pituitária com os folículos ovarianos e se manifesta pelo surgimento da menstruação.

Na puberdade, a liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo estimula a produção pituitária de gonadotrofinas. Os pulsos de hormônios de crescimento (GH) liberados pela pituitária também aumentam em amplitude. Essa amplificação da secreção de GH pode ser regulada pelo aumento puberal na produção de hormônios androgênicos e estrogênicos. Esses esteroides sexuais estimulam o crescimento esquelético e a maturação sexual, aumentando a função do GH em promover o crescimento somático e o desenvolvimento.

O ciclo menstrual humano dura de 23 a 39 dias. Por definição, o dia 1 do ciclo é o primeiro dia do sangramento menstrual. O ciclo é dividido, pela ovulação, nas fases folicular (ou proliferativa) e lútea (ou secretora). Em ciclos de diferentes durações, é a fase folicular que varia; a lútea é notavelmente constante, levando entre 13-15 dias.

No dia 1 do ciclo, vários folículos antrais, medindo de 2-9 mm de diâmetro, estão presentes em ambos os ovários. Estes consistem, em grande parte, de um antro cheio de líquido e pode ser visualizado por ultrassonografia (Fig. 22.2A). Cada folículo antral se desenvolve a partir de um folículo primordial pela proliferação de células granulosas epiteliais e pela aparência e junção de espaços cheios de líquidos entre eles (Fig. 22.1). Os estágios iniciais de desenvolvimento do folículo não necessitam de estimulação das gonadotrofinas, mas o “recrutamento” de folículos antrais a partir da coleção pré-antral parece ser dependente do hormônio foliculoestimulante (FSH) e do hormônio antimülleriano (AMH).

O hormônio antimülleriano é agora considerado o principal regulador do recrutamento folicular precoce do grupo primordial. Ele é produzido por pequenos folículos crescentes em vez dos próprios folículos primordiais. As concentrações plasmáticas de AMH, no entanto, parecem refletir a quantidade de folículos primordiais em humanos e roedores.

Através de um processo de seleção pouco compreendido, um dos folículos antrais aparentemente idênticos presentes no dia 1 se torna dominante, enquanto os outros se degeneram. O folículo dominante cresce rapidamente na fase folicular tardia, alcançando o diâmetro máximo de aproximadamente 20 mm (Fig. 22.2B). Do lado de fora da membrana basal da camada celular granulosa, a parede do folículo dominante consiste de uma teca interna e externa, desenvolvida a partir das células do estroma ovariano. Na ovulação, o folículo colapsa, liberando seu líquido e o ovócito, que agora completou sua primeira divisão meiótica. O folículo subsequentemente enche novamente com líquido, e vasos sanguíneos penetram a membrana basal vascularizando as células granulosas pela primeira vez; além disso, a proliferação de células granulosas transforma o que era folículo em corpo lúteo (Fig. 22.2C). O corpo lúteo tem período curto de vida: na ausência da concepção ele regride, outro folículo dominante se desenvolve e o ciclo se repete.

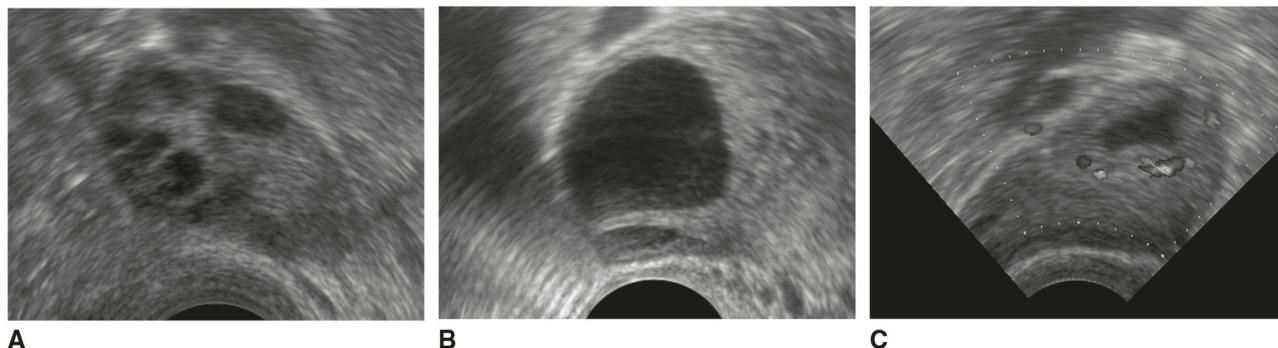


FIGURA 22.2 ■ Imagens ultrassonográficas vaginais do ovário. (A) Ovário policístico mostrando folículos periféricos tipo antral múltiplo; (B) Folículo pré-ovulatório 20mm; (C) Corpo lúteo com Doppler mostrando neovascularidade circundante. Vasos aparecem como reverberações proeminentes seguidos do folículo colapsado mais escuro.

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) tem ações que regulam os esteroides sexuais através do controle da concentração plasmática de globulina ligante de hormônios sexuais (SHBG). Embora o mecanismo exato não esteja claro, acredita-se que o aumento das concentrações de GH exerça algum efeito sobre a concentração de insulina circulante. O hormônio de crescimento induz uma resistência periférica à insulina que leva a um aumento compensatório na secreção de insulina e anabolismo de proteínas. A insulina regula o IGF-1 hepático através do seu efeito sobre a proteína 1 ligante ao fator de crescimento semelhante a insulina (IGFBP-1).

A obesidade está associada ao aumento da concentração plasmática de insulina. Portanto, se o consumo excessivo de alimentos persiste durante a infância, é possível que a hiperinsulinemia leve a menores concentrações de IGFBP-1 e reduza a concentração plasmática de SHBG, aumentando o IGF-1 e a biodisponibilidade de esteroides sexuais.

Concentrações plasmáticas de hormônios reprodutores

A Figura 22.3 ilustra as flutuações nas concentrações plasmáticas dos hormônios reprodutivos através de um ciclo menstrual típico. Mudanças na liberação pulsátil de gonadotrofinas na fase lútea tardia e na fase folicular precoce parecem provocar o crescimento de um grupo de folículos antrais, sendo que um deles (o folículo dominante) aumenta significativamente e secreta altas quantidades de estrógenos (principalmente 17β -estradiol). Embora os estrógenos, geralmente, exerçam um efeito de *feedback* negativo sobre as concentrações de gonadotrofinas, elevadas concentrações de estrógeno no final da fase folicular promovem um *feedback* positivo sobre o eixo hipotálamo-pituitária, provocando uma alta liberação de hormônio luteinizante (LH) e uma quantidade menor de FSH. O aumento do LH provoca a retomada da meiose e a ruptura do folículo com a liberação de ovócitos. As concentrações de estrógeno diminuem transitariamente antes da ovulação. O corpo lúteo secreta tanto estrógeno quanto progesterona; as concentrações plasmáticas de ambos os hormônios atingem o pico na metade da fase lútea e começa a cair no final da fase lútea como, na ausência da concepção, o corpo lúteo regride. É provável que as proteínas ovarianas, tais como inibina e ativina também desempenhem um papel na regulação do desenvolvimento folicular e na síntese de esteroides. Essas proteínas e outros “fatores de crescimento” estruturalmente semelhantes podem exercer um importante efeito parácrino no ovário.

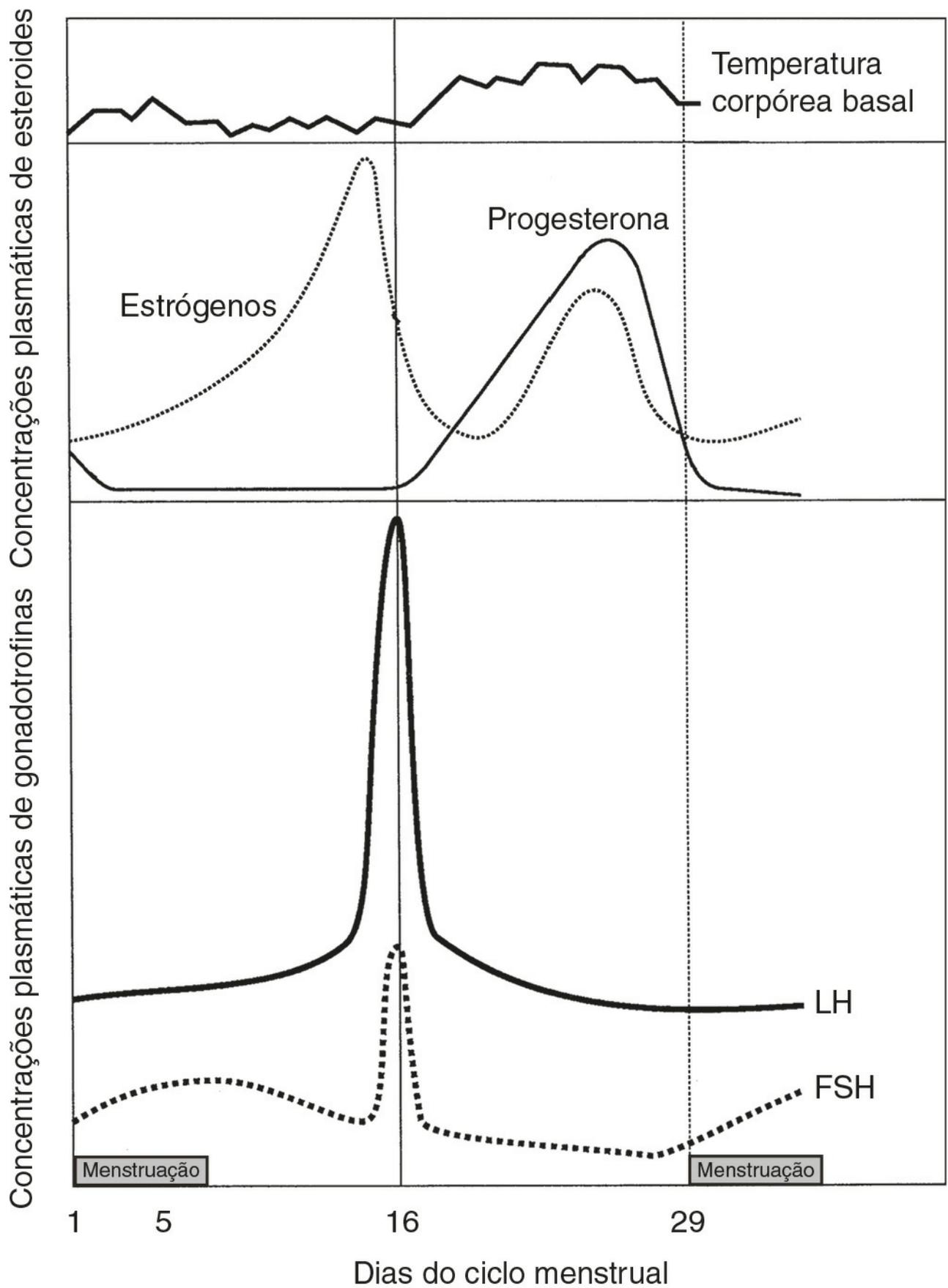


FIGURA 22.3 ■ Flutuações hormonais durante o ciclo menstrual humano.

Mudanças uterinas

Elevadas concentrações de estrógeno na fase folicular induzem mudanças proliferativas no endométrio, engrossando-o. Estrógeno e progesterona (a partir do corpo lúteo) induzem mudanças secretoras no endométrio, preparando-o para a gravidez. Uma vez desprovido de suporte hormonal proveniente do corpo lúteo, o endométrio é perdido e outro ciclo se inicia.

Concepção

A fertilização ocorre geralmente na parte ampular da trompa de Falópio, perto do ovário. A implantação ocorre 6-7 dias após a fertilização. A produção de gonadotrofina coriônica humana (hCG) do concepto humano atua de modo a prolongar a vida do corpo lúteo de modo a continuar a produzir progesterona, mantendo, assim, o endométrio.

HORMÔNIOS REGULADORES DA FUNÇÃO REPRODUTIVA

O hormônio liberador de gonadotrofina é um decapeptídeo secretado por neurônios na eminência mediana do hipotálamo. Ele é carregado nos vasos hipofisários a partir do hipotálamo para a pituitária, onde estimula a liberação de LH e FSH. Concentrações de GnRH na circulação geral são muito baixas, mas são assumidas para serem refletidas pelas concentrações de LH. A liberação de LH e FSH são pulsáteis: o intervalo interpulso diminui de 90 para 60 minutos durante a fase folicular até a ovulação, depois se prolonga para uma ou duas vezes por dia na fase lútea tardia.

A secreção pulsátil de GnRH é essencial para manter a função normal, assim como a infusão contínua provoca baixa regulação dos receptores e amenorreia. A administração de GnRH, modificada para prolongar sua ação, é usada para induzir hipogonadismo terapêutico.

O hormônio foliculoestimulante, o LH e a hCG são glicoproteínas estruturalmente similares. Cada uma consiste de uma subunidade α - e β -, as quais são associadas por interações não covalentes. As subunidades α - do FSH, LH e hCG (e o hormônio estimulante da tireoide, TSH) são idênticos, enquanto as subunidades β - diferem, conferindo especificidade hormonal. A subunidade α - consiste de 92 aminoácidos. As gonadotrofinas são altamente metabolizadas no fígado; 10-15% são excretados na urina sem serem alteradas.

Hormônio foliculoestimulante

A subunidade β - do FSH contém 118 aminoácidos. Os carboidratos constituem 22-25% do peso seco do FSH e consistem em quatro ramificações de cadeias laterais covalentes de oligossacarídeos ricos em manose ligados aos resíduos de asparagina, sendo duas na subunidade α - e duas na subunidade β -. O papel biológico dos carboidratos é praticamente proteger o hormônio contra a degradação. O hormônio foliculoestimulante é sintetizado e secretado por células gonadotróficas da pituitária anterior, que também sintetiza LH.

O alvo primário do FSH é a célula granulosa do folículo ovariano. O hormônio foliculoestimulante estimula a diferenciação de células granulosas imaturas, induz a aromatase dependente do citocromo P450, estimula a produção de receptores de LH nas células granulosas e aumenta a ligação do FSH por estas células. A meia-vida circulante do FSH é de aproximadamente quatro horas. O estradiol amplifica as ações do FSH nas células granulosas.

Hormônio Luteinizante

A subunidade β - do LH consiste em 92 aminoácidos. O hormônio luteinizante tem três cadeias de carboidrato, constituindo aproximadamente 15% do peso seco do hormônio. A meia-vida circulatória do LH é curta (20 minutos), contribuindo com a pulsatilidade da concentração plasmática do LH.

Os receptores ovarianos de LH são encontrados nas células da teca e nas células granulosas imaturas. O hormônio luteinizante estimula a produção de andrógenos pelas células da teca, e de estradiol e progesterona pelas células granulosas imaturas e células do corpo lúteo. O hormônio luteinizante regula a biossíntese de esteroides por influenciar a absorção e clivagem da cadeia lateral de colesterol.

Gonadotrofina coriônica humana

A subunidade β - da hCG consiste em 145 aminoácidos. O hormônio é sintetizado pelas células sinciciotrofoblásticas da placenta e tem uma meia-vida no plasma relativamente longa (24-36 horas).

A gonadotrofina coriônica humana interage com os mesmos receptores das células lúteas, assim como o LH. Ela atua no primeiro trimestre da gravidez para manter o corpo lúteo e sua capacidade de secretar progesterona, o que dá suporte ao endométrio. Após o primeiro trimestre, a placenta assume a síntese de progesterona a partir do corpo lúteo. A gonadotrofina coriônica é detectável no plasma oito dias após a concepção e atinge o pico de sua concentração plasmática por volta da décima semana de gravidez.

A gonadotrofina coriônica humana também estimula a síntese de testosterona nos testículos de fetos masculinos, promovendo a estimulação para a diferenciação sexual masculina.

Inibina e ativina

A inibina é uma glicoproteína que foi isolada do fluido folicular em duas formas, compreendendo a comum subunidade α - e uma ou duas subunidades β -, β_A (na inibina A) e β_B (na inibina B). O fluido folicular também contém dois dímeros da subunidade β - da inibina, os quais são chamados de ativina: ativina A é um homodímero da subunidade β_A , ativina A-B é o heterodímero $\beta_A \beta_B$.

As inibinas A e B têm diferentes padrões de circulação durante as duas fases do ciclo ovariano e apresentam diferentes papéis fisiológicos durante o recrutamento folicular, a maturação e a ovulação. Na fase lútea, a inibina A suprime a secreção de FSH. A concentração da inibina A, em seguida, diminui significativamente à medida que o corpo lúteo regride.

O desenvolvimento do folículo dominante é caracterizado pela secreção, em quantidades cada vez maiores, de estradiol e inibina A na circulação. Existe evidência de que a manutenção do folículo é afetada pela sinalização intraovariana, com inibinas e ativinas atuando como importantes mensageiros parácrinos.

Durante o ciclo menstrual, as concentrações plasmáticas de ativina A variam de forma bifásica, com os níveis mais altos ocorrendo na metade do ciclo durante a transição lúteo-folicular e níveis mais baixos ocorrendo na metade das fases folicular e lútea.

Prolactina

A prolactina é um polipeptídeo de cadeia única e compreende 199 aminoácidos. Ele compartilha um elevado grau de homologia com o hormônio de crescimento e o lactogênio placentário. Sua forma biológica mais potente é monomérica (80-90%); 8-20% é dimérica e 1-5% é macroprolactina. O último é um complexo monomérico de prolactina e IgG, e é imunorreativo (detectado na maioria dos sistemas de ensaio), mas relativamente, inativo biologicamente.

A prolactina é sintetizada por células lactotróficas da pituitária anterior. A dopamina é o principal modulador negativo da secreção de prolactina; a liberação de estrógeno e o hormônio da tireoide aumenta a liberação de prolactina.

A prolactina tem uma variedade de ações nos vertebrados, desempenhando funções em diversos processos como a osmorregulação e a metamorfose. Também tem um efeito direto, porém, variável no desenvolvimento e na função folicular. A prolactina é luteotrófica em alguns mamíferos, mas não no homem. A única função definida da prolactina nas mulheres é a iniciação pós-parto e manutenção da produção de leite.

A macroprolactinemia é um fenômeno relativamente comum em pacientes com hiperprolactinemia na prática médica; para assegurar a detecção e a conduta apropriada, todos os pacientes encontrados com significativa hiperprolactinemia devem ser observados para macroprolactinemia ([Cap. 18](#)).

Hormônio antimülleriano

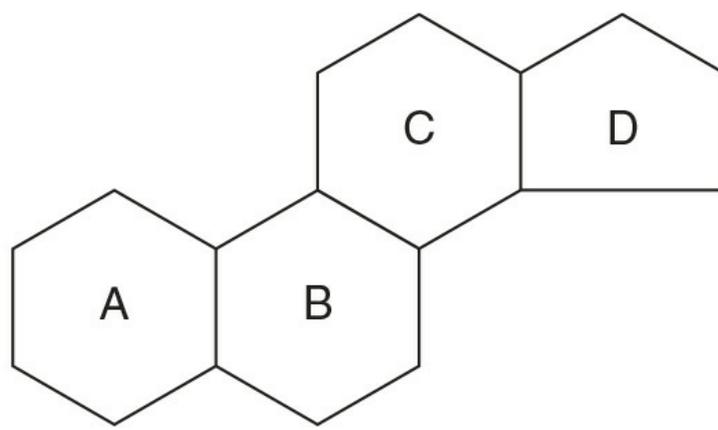
O hormônio antimülleriano é uma glicoproteína também conhecida como fator inibitório mülleriano (MIF) (ver [Capítulo 21](#) para o seu papel normal e desordenado no desenvolvimento sexual). Ele pertence à família b do fator de crescimento transformante e é codificado no braço curto do cromossomo 19. Atua através de dois receptores (AMHR1 e AMHR2), os quais estão presentes nas gônadas e nos ductos müllerianos dos órgãos alvo.

A quantificação do AMH é usada, clinicamente, para avaliação do “ovário reverso” e também como resposta à estimulação ovariana para subfertilidade. A quantificação de FSH basal e inibina B foi altamente ultrapassada como marcador de potencial folicular, já que as concentrações não se alteram com o ciclo menstrual. A quantificação do AMH também pode ser usada como um tumor marcador para células granulosas malignas e parece ser um excelente marcador para a síndrome do ovário policístico quando essas pacientes possuem concentrações significativamente elevadas.

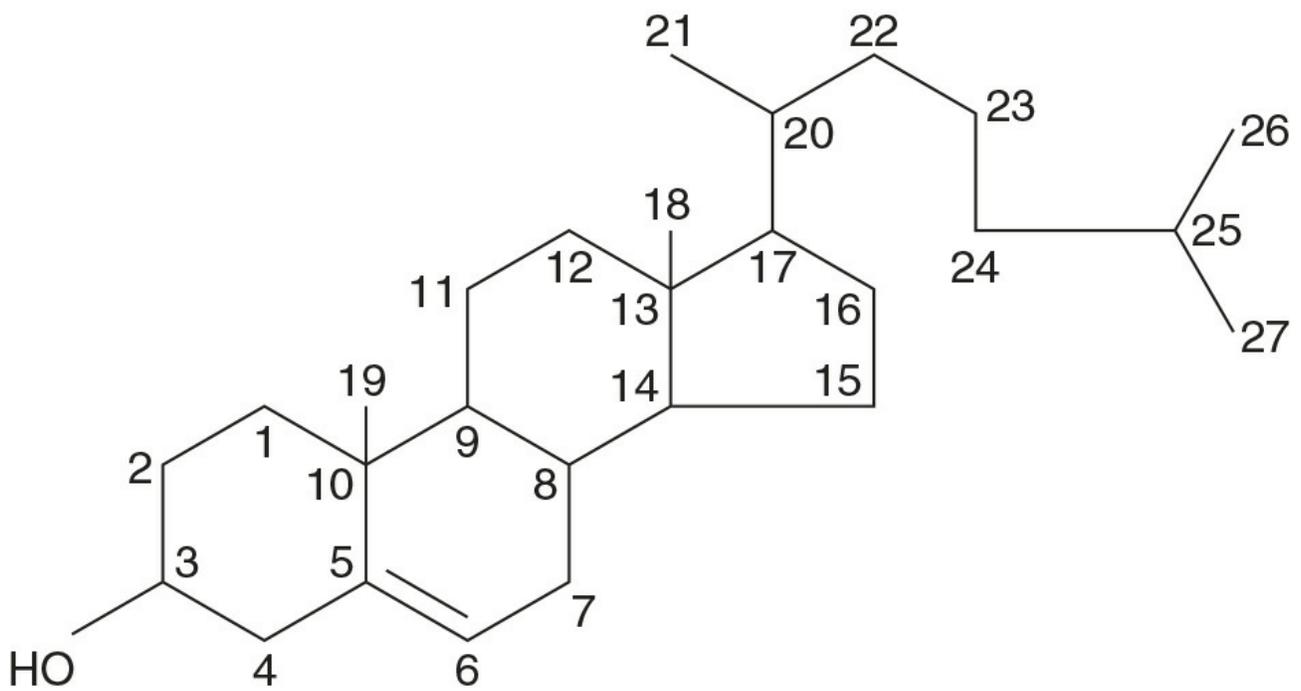
HORMÔNIOS ESTEROIDES REPRODUTORES

Estrutura

Os hormônios esteroides ovarianos são derivados do colesterol e contém núcleos ciclopentanoperidrofenantreno ([Fig. 22.4](#)). Estrógenos (esteroides C-18), andrógenos (esteroides C-19) e progestogênios (esteroides C-21) contém 18, 19 e 21 átomos de carbono, respectivamente. Esses compostos e as vias envolvidas em sua biossíntese estão ilustrados na [Figura 22.5](#).



O núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno



Colesterol

FIGURA 22.4 ■ Bases estruturais de hormônios esteroides.

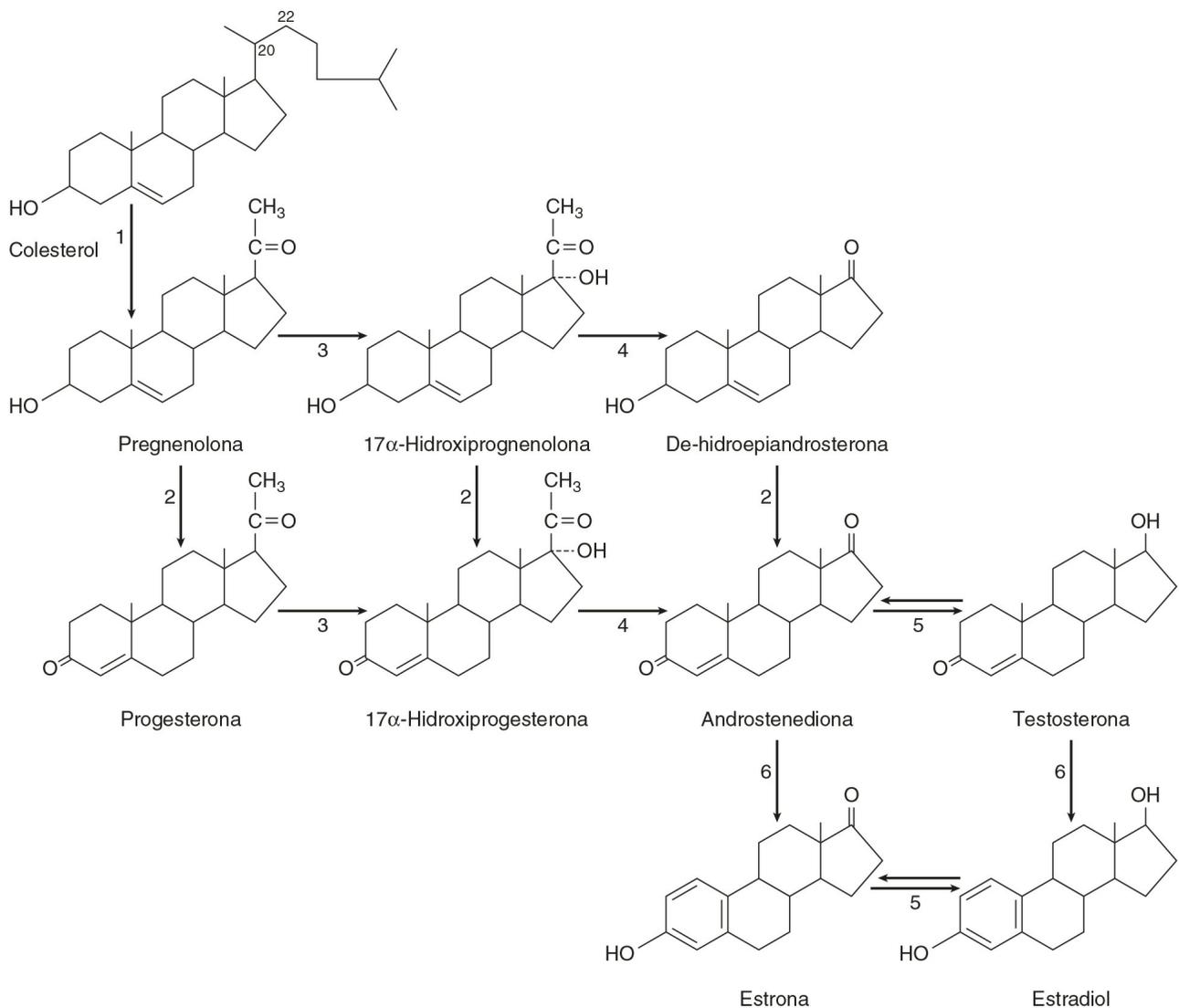


FIGURA 22.5 ■ Vias biossintéticas ovarianas de esteroides. As setas numeradas correspondem à descrição das enzimas biossintéticas no texto.

Enzimas biossintéticas

Os números a seguir se referem às enzimas e vias classificadas na [Figura 22.5](#).

- 1. Cadeia lateral de clivagem de colesterol.** Três reações separadas estão envolvidas: a 20 α -hidroxilação, a 22-hidroxilação e transposição da ligação C20-22. Este é o ponto em que o LH regula principalmente a esteroidogênese ovariana. O produto deste processo, que ocorre no complexo mitocondrial contendo o sistema citocromo P450, é a pregnenolona.
- 2. 3 β -Hidroxiesteroide desidrogenase $\Delta^{4,5}$ isomerase.** Catalisa tanto desidrogenação do 3 β -hidroxiesteroide quanto a isomerização da ligação dupla do anel B para o anel A. A pregnenolona é assim, convertida em progesterona.
- 3/4. 17 α -Hidroxilase/17,20-desmolase.** Catalisa 17 α -hidroxilação da pregnenolona e progesterona. A reação da desmolase envolve a formação de um peróxido no C-20, a epoxidação dos carbonos C-17 e C-20 e a clivagem da cadeia de clivagem lateral para formar o oxoesteroide C-17 desidroepiandrosterona (a partir da pregnenolona) e a androstenediona (a partir da progesterona). Ambas as reações são catalisadas pela mesma enzima. Os intermediários são 17 α -hidroxipregnenolona e 17 α -hidroxiprogesteroide, respectivamente.
- 5. 17-Oxoesteroide redutase.** Catalisa a conversão do 17-oxoesteroide em 17 β -hidroxiesteroide e vice-versa. Androstenediona e estrona são convertidos em testosterona e estradiol, respectivamente.
- 6. Aromatase.** Converte oxoesteroides C-19 $\Delta^{4,3}$ em estrógeno pela hidroxilação do grupo metil angular C-19, oxidação e clivagem do grupo metil C-19 como o formaldeído, desidrogenação do anel A e, finalmente, a conversão do grupo 3-oxo para o grupo 3 β -hidroxi. A atividade dessas enzimas nas células granulosas é regulada pelo FSH.

Estrógenos são sintetizados a partir da androstenediona, sendo a via principal através da estrona. A pregnenolona é convertida para androstenediona também pela via da Δ^4 (através da progesterona) ou pela via da Δ^5 (através da desidroepiandrosterona).

A via da Δ^4 é favorecida nas células granulosas/corpo lúteas, enquanto a via da Δ^5 é favorecida nas células da teca.

O principal estrógeno secretado é o 17β -estradiol; ele está em equilíbrio com a estrona na circulação. A estrona é posteriormente metabolizada para estriol, muito provavelmente no fígado. O estradiol é o estrógeno mais potente dos três e o estriol é o menos.

Secreção de esteroides através do ciclo menstrual

Antes da ovulação as células granulosas não estão vascularizadas. As células da teca produzem grandes quantidades de andrógenos, os quais se difundem para as células da granulosa e são convertidas em estrógenos. Este conceito de cooperação entre tipos celulares é denominado teoria das duas células. A vascularização das células da granulosa leva a um aumento da secreção de progesterona na fase lútea. As células estromais dos ovários secretam pequenas quantidades de andrógenos. Essa secreção torna-se mais significativa após a menopausa, quando é adicionada às concentrações de estrógeno através da conversão periférica no tecido adiposo.

Transporte e metabolismo do hormônio esteroide

A maioria dos estrógenos e progesterona circulantes está ligada a proteína, de maneira mais fraca à albumina e mais forte às globulinas: os estrógenos são carregados pelo SHBG e a progesterona pela globulina ligante de cortisol. A degradação de ambos os esteroides C-18 e C-21 ocorre no fígado e envolve a hidroxilação e solubilização da água pela conversão em glucoranida e sulfato conjugado. Metabólitos solúveis em água são excretados na urina e na bile. Testes urinários quantitativos foram usados no passado para determinar as concentrações de estrógeno e progestogênios, mas foram substituídos por imunoenaios rápidos, sensíveis e específicos do soro. Os principais estrógenos e progestogênios excretados são estradiol e pregnanediol, respectivamente.

Ações dos hormônios esteroides gonadais

Estrogênios

Os estrogênios, em geral, mantêm as funções do trato reprodutivo, são responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias e afetam o comportamento sexual. Estrogênios causam hipertrofia miometrial, fazem com que o endométrio engrosse na fase folicular, promovem a secreção de grandes quantidades de muco cervical aquoso em torno do período de ovulação e mantêm a função vaginal; após a ooforectomia bilateral ou a menopausa, o útero e a vagina diminuem de tamanho.

Os estrogênios promovem o crescimento do ducto nos seios e são responsáveis pelo aumento das mamas na puberdade. Os estrogênios, como os andrógenos, aumentam a libido em humanos, aparentemente por sua ação direta sobre os neurônios hipotalâmicos. Em geral, os estrogênios reduzem a secreção de LH e FSH (*feedback* negativo) mas, na metade do ciclo, os estrogênios aumentam a secreção de LH (*feedback* positivo). Além do seu papel na reprodução, os estrogênios têm importantes efeitos sistêmicos: eles mantêm a densidade óssea e a espessura da pele e protegem contra a doença aterosclerótica em mulheres na pré-menopausa.

Derivados de estrogênio sintético com ações agonistas são usados em preparações contraceptivas e reposições hormonais. O etinilestradiol é o mais frequentemente usado, particularmente em contraceptivos; ele é potente e, ao contrário do que ocorre naturalmente com os estrogênios, o etinilestradiol é ativo quando administrado via oral.

Preparações antiestrogênios também são válidas: citrato de clomifeno e tamoxifeno são derivados do trifeniletileno não esteroide com ações agonistas e antagonistas misturadas. O citrato de clomifeno é usado para induzir a ovulação, e o tamoxifeno para o tratamento de câncer de mama dependente de estrogênios.

Progestogênios

A progesterona provoca alterações secretoras no endométrio já preparadas pelo estrogênio. Ela promove a secreção de pequenas quantidades de muco cervical mais espesso. Isso é essencial para a manutenção da gravidez precoce.

Esteroides sintéticos com progesterona de propriedade agonista são usados na contracepção e na terapia de reposição hormonal. Aqueles comumente usados tendem a ser derivados do 17α -hidroxiprogesterona ou do 19-nortestosterona. Ambos os tipos de derivados são usados em preparações contraceptivas orais combinadas: juntamente com o etinilestradiol, eles impedem o crescimento do folículo, promovem uma reação endometrial não favorável à implantação e tornam o muco cervical espesso e impenetrável aos espermatozoides.

Mifepristona é um derivado da noretisterona que bloqueia a ação da progesterona periféricamente. Ele induz a menstruação quando administrada na fase lútea mais tardia e induz o aborto quando administrada na gravidez.

Andrógenos

Os dois principais andrógenos nas mulheres são testosterona e androstenediona. Desidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (DHEAS) são os andrógenos menos importantes. Durante os anos reprodutivos, 90% da DHEA e DHEAS são sintetizadas pela glândula suprarrenal e 10% pelos ovários. Androstenediona é derivada igualmente dos ovários e glândula suprarrenal. Apenas 50% da produção de testosterona é glandular (contribuição equivalente da suprarrenal e dos ovários), o restante é resultante do metabolismo periférico dos andrógenos mais fracos, principalmente no tecido adiposo. O total de 99% da produção de testosterona glandular é ligante e 1% é livre: a maioria (78%) está ligada ao SHBG. Essa é uma glicoproteína sintetizada no fígado, contendo 34% de carboidratos. É uma proteína de alta afinidade e baixa capacidade de ligação. Concentrações plasmáticas de SHBG são aumentadas quando as concentrações de estrógeno estão altas (como na gravidez) e no hipertireoidismo; concentrações são baixas em mulheres tratadas com testosterona. Uma vez ligada ao SHBG, a testosterona é relativamente inerte biologicamente, isso pode ser útil para os laboratórios para medir tanto a testosterona quanto o SHBG, a fim de dar uma indicação da quantidade de testosterona não ligada ao SHBG ('índice de andrógeno livre').

OLIGO- E AMENORREIA

Oligomenorreia é definida com uma extensão do ciclo menstrual superior a seis semanas, mas inferior a seis meses. Amenorreia é a completa ausência de menstruação ou a duração do ciclo superior a seis meses. Nessas condições, a ovulação não ocorre ou é muito pouco frequente. Mulheres com oligo- ou amenorreia podem procurar por assistência médica devido ao seu padrão anormal de sangramento, à infertilidade, ao hirsutismo/virilismo ou à combinação dessas queixas.

A maioria das pacientes com oligomenorreia tem a síndrome do ovário policístico. A 'síndrome do ovário policístico' (SOP) clássica foi descrita por Stein e Leventhal em 1935; eles descobriram uma associação entre ovário policístico e oligo- e amenorreia em uma pequena parcela de pacientes, sendo a maioria delas inférteis ou hirsutas. Mais tarde, tornou-se aparente que as concentrações plasmáticas de LH e/ou de andrógenos são elevadas em muitas, mas não em todas as mulheres com ovário policístico; as concentrações de FSH são normais. No entanto, deve ser notado que em torno de um quarto das mulheres que não apresentam sintomas ginecológicos também foram diagnosticadas com a síndrome do ovário policístico.

A síndrome do ovário policístico é uma síndrome de disfunção ovariana. Parece mais provável que as mudanças no padrão de secreção de gonadotrofinas são responsáveis pela falha dos folículos antrais crescerem e o folículo dominante surgir e ovular (Fig. 22.2A). É possível induzir o crescimento folicular em pacientes com SOP pela administração terapêutica de FSH. É importante reconhecer que ovários policísticos e SOP podem ocorrer ocasionalmente como um fenômeno secundário em pacientes com outras doenças endócrinas. Estas incluem condições tais como hiperplasia adrenal congênita e a síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e acromegalia.

Os critérios para o diagnóstico da SOP requerem a presença de dois dos seguintes itens:

- oligo- ou anovulação
- evidência clínica e/ou bioquímica de hiperandrogenismo
- ovários policísticos

e a exclusão de outras causas (p. ex. hiperplasia adrenal congênita, tumores secretores de andrógeno, síndrome de Cushing).

O indicador clínico primário do excesso de andrógeno é a presença de hirsutismo ou acne. A presença isolada de alopecia androgênica como indicador de hiperandrogenismo tem sido pouco estudada.

Existem poucos dados disponíveis sobre os valores da medição diária de androstenediona em pacientes com hiperandrogenismo, embora possa ser mais elevada em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase do que nas pacientes com SOP. No entanto, no presente, a escassez de dados clínicos com androstenediona impede a sua recomendação para a avaliação rotineira do hiperandrogenismo.

Perda de peso também pode ajudar a regularizar os períodos menstruais com o recomeço da ovulação natural. Se a perda de peso falhar, clomifeno, tamoxifeno e gonadotrofinas podem ser usados para induzir a ovulação. Metformina também pode aumentar as taxas de ovulação quando usados com clomifeno em pacientes resistentes ao clomifeno apenas.

Acetato de ciproterona (um progestogênio antiandrogênico) reduz o hirsutismo e é usualmente dado como parte combinada à pílula contraceptiva oral. O componente estrógeno aumenta a concentração plasmática de SHBG, que é frequentemente baixa em mulheres com SOP. O resultado é a diminuição na concentração de testosterona livre, que também contribui para a redução do hirsutismo e acne. O tratamento a ser adotado depende do resultado desejado, por exemplo, se é para controlar a acne, regularizar a menstruação ou para conseguir engravidar.

A síndrome do ovário policístico está frequentemente associada à síndrome metabólica de resistência à insulina, hiperinsulinemia e dislipidemia. Esse tópico é discutido em detalhe no [Capítulo 15](#).

A hiperprolactinemia é outra causa importante de oligo- e amenorreia e age suprimindo a secreção de LH e inibindo a ovulação. A taxa normal da concentração plasmática de prolactina nas mulheres é de aproximadamente 14-33 ng/mL, isso, porém, depende da análise realizada. É difícil definir um limite preciso, mas a doença é significativamente improvável a menos que a concentração de prolactina seja maior que 47 ng/mL. A possibilidade da hiperprolactinemia ser secundária a medicamentos (p. ex., opioides, metildopa, antipsicóticos, estrógenos e metoclopramida) deve ser excluída. O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) estimula a secreção de prolactina, e conseqüentemente, o hipertireoidismo primário pode causar oligomenorreia. Os pacientes encontrados com hiperprolactinemia significativa inexplicável devem realizar exame de imagem da pituitária para excluir um macroprolactinoma (um adenoma secretor de prolactina) ou um tumor não funcionante (interferindo na supressão de dopamina normal na secreção de prolactina; os diagnósticos resultantes mais frequentes são doenças idiopáticas (nenhuma verificação de anormalidade) ou microadenoma (Cap. 18).

O tratamento da hiperprolactinemia é com um agonista da dopamina. A bromocriptina tem sido bastante utilizada, mas a cabergolina, uma preparação de ação mais prolongada, é agora a mais utilizada. Ela é mais tolerante e mais eficaz que a bromocriptina, mas está associada a efeitos psiquiátricos adversos. A quinagolida é outra preparação de longo prazo, e uma alternativa para a cabergolina. Esse tema será discutido no Capítulo 18. A cirurgia transesfenoidal é uma opção para alguns pacientes.

A falência ovariana primária também causa amenorreia. É diagnosticada pela constatação de uma elevada concentração plasmática de FSH (> 40 UI/L) e é irreversível. Outras causas da oligomenorreia incluem tumores secretores de andrógenos e hiperplasia adrenal congênita tardia: essas condições são discutidas posteriormente neste capítulo, no item hirsutismo e virilismo.

INFERTILIDADE

A infertilidade é definida como a incapacidade de engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares sem contracepção. O sêmen paterno deve ser analisado para excluir a subfertilidade masculina, mas os resultados são frequentemente inconclusivos; a inseminação de ovócitos imaturos *in vitro* estabelece a capacidade de fertilização do sêmen de forma mais confiável.

As técnicas de imagem são de importância considerável na investigação da infertilidade. Laparoscopia com hidrotubulação, histerossalpingografia e histerossonografia por contraste permitem avaliar a permeabilidade das trompas de falópio, usando visão direta, radiografia e ultrassonografia, respectivamente; derrame intraperitoneal de fluido injetado através do colo exclui a obstrução tubária. A ultrassonografia transvaginal é utilizada para avaliar a morfologia do ovário e para monitorar a ovulação.

Testes para prever a ovulação são necessários em mulheres que têm ciclos longos (>35 dias). O aumento repentino de LH que precede a ruptura do folículo pode ser detectado por testes qualitativos de urina baseados em anticorpos monoclonais. Comercialmente disponíveis, os testes remotos são muito sensíveis e estão sendo cada vez mais utilizados. A medição da concentração de progesterona no soro na metade da fase lútea (*i. e.*, sete dias após o tempo esperado da ovulação) é um método bem estabelecido para avaliar a ovulação. Valores nos ciclos de concepção foram encontrados para variar entre 88 e 167 ng/dL; 94 ng/dL são geralmente considerados o limite normal mais baixo de progesterona na metade da fase lútea. A coleta de sangue antes ou após o pico da fase lútea média pode fornecer, erroneamente, valores baixos. A amostragem pode ser corretamente agendada pela tomada de uma série de espécimes e pela identificação do espécime da fase lútea média, respectivamente. O espécime é coletado sete dias antes do primeiro dia do próximo ciclo menstrual. (A clássica amostra do dia 21 será a fase lútea média apenas se a mulher tiver o ciclo regular de 28 dias.) A progesterona é secretada de forma pulsátil durante a fase lútea, com concentrações variando como um fator três; quando a amostragem coincide com o meio, a concentração plasmática de progesterona pode aparecer abaixo do normal.

Concentrações plasmáticas basais de FSH e LH são diariamente medidas em mulheres inférteis. Um único espécime é usualmente adquirido durante a fase folicular precoce no dia 1-3 do ciclo. A interpretação das concentrações de gonadotrofinas aparentemente anormais da fase folicular precoce deve levar em conta a natureza pulsátil da liberação de ambos os hormônios. Para o LH, o intervalo do pulso na fase folicular precoce é de 65-90 minutos, com picos de concentrações e mínimos variando como um fator cinco. As concentrações plasmáticas de FSH não flutuam de forma tão ampla – por um fator dois no máximo. A concentração elevada de FSH em mulheres com ciclo menstrual de duração normal indica fertilidade diminuída e uma possível falência ovariana. Em pacientes submetidos à concepção assistida, as concentrações plasmáticas de FSH durante a fase folicular precoce estão inversamente relacionadas com o número de ovócitos obtidos e à probabilidade de concepção. A medida de AMH, no entanto, é agora a preferida, uma vez que proporciona um reflexo mais preciso da reserva ovariana e provável resposta à estimulação ovariana, e não é dependente do dia do ciclo. A medida de LH na fase folicular inicial tem valor de determinação do diagnóstico menor; concentrações tendem

a ser altamente anormais em pacientes com SOP. Valores erroneamente elevados são obtidos quando a amostragem coincide com pico de pulso. As concentrações basais de prolactina e hormônios da tireoide são improváveis de serem de valor diagnóstico a menos que a duração do ciclo menstrual seja normal.

Cada vez mais, a subfertilidade, qualquer que seja sua causa, está sendo tratada com o uso de técnicas de reprodução assistida. Regimes modernos de superovulação promovem o desenvolvimento de mais de um folículo e inclui o uso de análogos ao hormônio liberador de gonadotrofinas, hormônio foliculoestimulante e gonadotrofina coriônica humana.

Ovócitos são coletados através da aspiração folicular dirigida por ultrassom. Em seguida, são incubados com o esperma (fertilização *in vitro*, FIV) ou são diretamente injetados (injeção intracitoplasmática de espermatozoides, ICSI). Os embriões resultantes são, em seguida, transferidos para a cavidade uterina.

O maior risco dos regimes de superovulação é a síndrome da hiperestimulação ovariana (SHEO). Geralmente, isso ocorre durante a fase lútea no início da gravidez e é desencadeado por qualquer hCG exógeno ou endógeno. Pacientes com ovário policístico, com mais de 20-25 folículos em ambos os ovários ou com elevado (>1634 ng/dL) ou rápido aumento de estradiol (dobrando em dias consecutivos) antes da administração de hCG, estão em maior risco. SHEO moderada é comum (20-30% de ciclos estimulados), leva à distensão abdominal, ovários aumentados, náuseas e vômitos e é tratada de forma conservadora. SHEO severa (< 2%), causada pelo aumento da permeabilidade vascular e pelo deslocamento de líquido para fora do espaço intravascular, se apresenta com ascite, aumento da viscosidade do sangue, oligúria, tromboembolismo e problemas respiratórios e pode resultar em falência múltipla dos órgãos. Alterações bioquímicas incluem hiponatremia a partir da hipersecreção do hormônio antidiurético, hipercalemia, hipoalbuminemia, enzimas hepáticas anormais e creatinina plasmática elevada.

HIRSUTISMO E VIRILISMO

Hirsutismo significa crescimento excessivo de cabelo em locais usualmente associados a maturidade sexual masculina, isto é, a face, a parte inferior do abdome (dando a aparência de um escudo masculino), coxa anterior, parte medial do tórax e região periareolar. Isso pode estar associado a acne e oleosidade da pele. Virilismo se refere a manifestações mais extremas de exposição a andrógeno, incluindo a retirada de pelos temporais, clitoromegalia, aumento da massa muscular, atrofia da mama e engrossamento da voz.

A di-hidrotestosterona, um derivado da testosterona atua nos folículos capilares para estimular o crescimento de pelos terminais (longo, grosso e pigmentado) em vez de pelos velus (curto, fino e pouco pigmentado). Uma vez estimulado, o folículo piloso permanece sensível à exposição fraca de baixas doses de andrógeno, por ter atingido a capacidade de converter andrógeno fraco em testosterona.

A síndrome do ovário policístico é responsável pelo hirsutismo em uma parcela substancial de pacientes. Causas raras são discutidas a seguir. Em muitos casos, no entanto, nenhuma causa pode ser diagnosticada; tal hirsutismo é denominado idiopático.

No hirsutismo idiopático, as concentrações plasmáticas totais de testosterona são normais, mas pequenos distúrbios de andrógeno, geralmente podem ser identificados. Concentrações plasmáticas de androstenediona podem estar elevadas e SHBG reduzidas; a concentração de testosterona livre pode ser aumentada, mesmo que a testosterona total esteja dentro dos limites normais.

A investigação do hirsutismo deve determinar se as concentrações de andrógeno estão realmente elevadas e em que grau, e descartar uma doença grave (particularmente maligna) dos ovários e da suprarrenal. Concentrações de testosterona extremamente elevadas (> 144ng/dL) e hirsutismo de início súbito (especialmente se acompanhadas de virilismo) sugerem malignidade.

A tomografia axial computadorizada (CT) ou imagem por ressonância nuclear magnética (RNM) é usada para visualizar tumores suprarrenais. Investigações laboratoriais usadas para avaliar o hirsutismo incluem medidas de cortisol sérico e 17 α -hidroxiprogesterona, além de testosterona, androstenediona e SHBG; concentrações de hormônio esteroide que seguem a supressão de dexametasona durante a noite ou a estimulação de ACTH podem ser úteis também. A hiperplasia adrenal congênita é uma causa reconhecida de hirsutismo. O tipo mais frequente é a deficiência da 21-hidroxilase, que resulta em elevada concentração plasmática de 17 α -hidroxiprogesterona e aumento da síntese de andrógenos adrenais. Concentrações de testosterona são significativamente elevadas e a estimulação de ACTH é seguida de um aumento excessivo de 17 α -hidroxiprogesterona (Apêndice 22.1). Na síndrome de Cushing, existe tipicamente uma perda do ritmo diurno normal na concentração plasmática de cortisol e insuficiência no teste de supressão de dexametasona durante a noite.

Embora 90% da DHEAS seja normalmente de origem suprarrenal, concentrações elevadas de DHEAS no hirsutismo não confirmam o excesso de fonte adrenal: concentrações elevadas de DHEAS também podem ser encontradas na síndrome do ovário policístico. No entanto, uma concentração de DHEAS mais do que duas vezes o limite superior normal sugere a

possibilidade de um tumor adrenal. A supressão de concentrações elevadas de andrógeno no hirsutismo pela dexametasona pode ser esperada para confirmar a origem adrenal; no entanto, estudos seletivos de cateterização venosa demonstraram que os andrógenos ovarianos elevados também podem ser suprimidos pela dexametasona em pacientes com hirsutismo.

Uma vez que as causas mais raras de hirsutismo ([Quadro 22.1](#)) forem excluídas, o tratamento consiste em medicação para suprir a secreção de andrógenos ou conter seus efeitos. Contraceptivos orais combinados e o antiandrógeno de acetato de ciproterona são amplamente usados. O tratamento médico pode ser complementado por técnicas cosméticas como barbeação, depilação e eletrólise.

QUADRO 22.1

Causas raras do hirsutismo

- Hiperplasia adrenal congênita (início na idade adulta)
- Síndrome de Cushing
- Tumores ovarianos
- Tumores adrenais
- Autoadministração de andrógenos

GRAVIDEZ

Introdução

A gravidez está associada às alterações hormonais acentuadas na circulação materna que facilitam o ajuste dos efeitos metabólicos, imunológicos e vasculares necessários para o feto se desenvolver. Concentrações anormais desses hormônios, ou de outros constituintes do plasma de origem feto-placentária, pode indicar uma patologia gestacional. As alterações metabólicas associadas à gravidez são relativamente de curta duração e, portanto, são raramente prejudiciais à saúde materna.

Antes da ampla disponibilidade do ultrassom de alta resolução, o diagnóstico de perda no início da gravidez (como o aborto espontâneo e gravidez ectópica), malformação fetal e distúrbios do crescimento fetal, se baseava unicamente na avaliação clínica com base em testes do sangue materno. Embora estes métodos indiretos e muitas vezes imprecisos em grande parte tenham sido substituídos por tecnologia de ultrassom, os ensaios bioquímicos ainda constituem uma parte importante na análise de muitas gravidezes.

Diagnóstico bioquímico da gravidez

Gonadotrofina coriônica humana

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) pode ser detectada no sangue materno entre 7-9 dias após a concepção (*i. e.*, 22-24 dias após o último período menstrual em mulheres com ciclo regular de 28 dias) e na urina 1-2 dias depois. O diagnóstico bioquímico da gravidez é rotineiramente feito por imunoensaio enzimático de anticorpo monoclonal que detecta concentrações urinárias de hCG tão baixas quanto 25 UI/L. A concentração plasmática de hCG na gravidez normal sobe abruptamente até o pico em dez semanas de gestação e, em seguida, sofre uma queda e permanece em uma concentração mais baixa no restante da gravidez. Esta queda no final do primeiro trimestre é peculiar à hCG, assim como as concentrações de outros produtos químicos da unidade feto-placentária aumentam ao longo do período de gestação.

Ensaio de alta sensibilidade têm mostrado que hCG está presente no plasma em baixas concentrações (abaixo de 5 UI/L) antes da concepção. O diagnóstico bioquímico da gravidez deve ser feito apenas quando a concentração plasmática de hCG exceder 25UI/L ou se a concentração mais baixa dobrar em dois dias. Em casos em que a hCG exógena foi administrada para induzir a ovulação, a estimativa do hCG deve ser adiada por até 14 dias para permitir deixar um espaço para o hCG administrado.

O uso de estimativas quantitativas de hCG no soro no diagnóstico de gravidez ectópica é discutido a seguir.

Para além do seu lugar no diagnóstico de gravidez, outras funções bem estabelecidas para a estimativa da hCG são no diagnóstico e monitorização da doença trofoblástica gestacional e como um marcador para alguns tumores ([Cap. 42](#)). O diagnóstico da doença trofoblástica gestacional é usualmente feito por ultrassonografia ou análise histológica após um episódio de sangramento vaginal no início da gravidez, no entanto, altas concentrações de hCG persistentes após uma gestação pode ajudar a fazer o diagnóstico. Após o útero ter sido evacuado cirurgicamente, a persistência ou recorrência da doença é monitorada por uma série de ensaios quantitativos de hCG. A resposta da doença trofoblástica gestacional à quimioterapia pode ser monitorada de modo semelhante.

A medida de gonadotrofina coriônica humana também desempenha um papel no diagnóstico da Síndrome de Down. Esse tópico é discutido na página 452.

Diagnóstico da gravidez ectópica

A gravidez ectópica representa um risco considerável para a mãe (95% são nas trompas: uma gravidez tubária rompida pode causar hemorragia intra-abdominal grave), portanto o diagnóstico preciso dessa condição é essencial. Os sintomas e sinais são notoriamente variáveis e o diagnóstico definitivo com frequência depende da laparoscopia. No entanto, o uso de investigações adicionais, tais como a medição da concentração de hCG, pode ajudar a reduzir o número de laparoscopias “desnecessárias” e permitir o tratamento médico ou conservador.

Ultrassom transvaginal permite o diagnóstico de gravidez intrauterina no momento em que a concentração plasmática de hCG é cerca de 1000 IU/L. A ausência de saco embrionário visível no interior do útero, nessas circunstâncias, permitem o provável diagnóstico de gravidez ectópica. A taxa de aumento na concentração plasmática de hCG pode fornecer uma informação adicional útil. No início de uma gravidez normal, este aumento normalmente dobra a cada dois dias, enquanto em uma gravidez ectópica esse aumento é menor. As medidas de progesterona também têm sido usadas na investigação de uma possível gravidez ectópica. Uma concentração plasmática de progesterona acima de 780 ng/dL é sugestiva de uma possível gravidez intrauterina; no entanto, pesquisas recentes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no Reino Unido sugere que a medição de progesterona não deveria mais ser usada nesse contexto. Concentrações baixas ou em queda de progesterona e hCG podem permitir que a conduta expectante dos sintomas seja mínima, pois isto sugere que a gravidez está falhando e vai regredir espontaneamente. A cirurgia também pode ser evitada em pacientes com hCG <5000 UI/L e sintomas mínimos, uma vez que podem ser tratadas com o antagonista de folato, o metotrexato, enquanto a monitorização de hCG está disponível. Dor e instabilidade hemodinâmica são indicações para laparoscopia.

Na prática clínica, o diagnóstico de gravidez ectópica depende de um alto índice de suspeita, da medição da concentração sérica de hCG, da ultrassonografia pélvica e, quando indicado, a laparoscopia.

Monitoramento bioquímico da gravidez

Aborto espontâneo

Muitos estudos têm relatado baixas concentrações de vários hormônios e proteínas placentárias em pacientes com aborto espontâneo. No entanto, esses estudos têm sido frequentemente realizados após o início do sangramento e os seus achados podem ter sido o resultado e não a causa da falha na gravidez. A concentração plasmática de progesterona, por exemplo, tem sido relatada baixa nessas circunstâncias, mas a administração de progestogênios em mulheres com ameaças de aborto não foi comprovada para prevenir a perda da gravidez.

Triagem para malformação fetal

Antes da ampla disponibilidade dos ultrassons de alta resolução, a detecção pré-natal de malformação fetal foi baseada em triagem bioquímica materna. De certo modo, o ultrassom tem tornado essa triagem menos importante, mas estes testes podem concentrar a atenção na gravidez de alto risco, de modo que um diagnóstico apropriado possa ser realizado.

Triagem bioquímica. No passado, a triagem para síndrome de Down (trissomia do 21) dependia inteiramente da idade materna e do histórico de alterações cromossômicas nos descendentes e tem resultado em um tipo de amostragem invasiva de tecido (biopsia de vilo corial ou amniocentese) que está sendo oferecido para todas as mulheres grávidas acima da idade, normalmente 35 anos. (O risco de uma gravidez com síndrome de Down é 1:1528 na idade materna de 20 anos, 1:1351 aos 25, 1:909 aos 30, 1:384 aos 35, e 1:112 aos 40). Essa abordagem foi insatisfatória, pois, embora o risco da trissomia do 21 aumente com a idade materna, 70% das crianças com Down nasceram de mulheres na faixa de 35 anos. Além disso, muitas mulheres com mais de 35 recusaram a oferta de amostras invasivas de tecido por causa do risco de aborto espontâneo.

A observação de 1984 na qual as concentrações plasmáticas maternas de α -fetoproteína (AFP) foram menores na presença de fetos com síndrome de Down do que nas gravidezes não afetadas, levou à utilização da triagem para esta condição. Posteriormente, as concentrações plasmáticas maternas de hCG foram encontradas para serem elevadas e as concentrações de estriol não conjugado diminuíram quando o feto tinha síndrome de Down. O ensaio dessas substâncias no plasma materno em torno de 16 semanas de gestação se tornou conhecido como “teste triplo” e, em combinação com a idade e o peso materno, dá uma chance de risco de o feto ter síndrome de Down.

O limite escolhido para o quadro “positivo” irá estabelecer a detecção e taxas de falsos-positivos. Um limite comumente escolhido é o resultado do teste triplo que representa um risco de 1 em 250 ou mais, correspondendo aproximadamente ao risco da idade materna de 35 anos isolado. Nesse limite, existe uma taxa de detecção de 61% e uma taxa de 5% para um falso-positivo.

O quadro bioquímico materno para a síndrome de Down não é diagnóstico da condição, mas permite uma melhor seleção de um grupo de alto risco (aos quais podem ser oferecidos a amniocentese de diagnóstico) do que o uso isolado da idade materna. No entanto, a triagem não detecta outras trissomias mais graves, nas quais as mulheres mais velhas também estão em maior risco. A detecção e análise do DNA fetal livre no plasma materno pode, no futuro, eliminar a necessidade de utilização de testes invasivos e reduzir o risco de perda fetal.

A α -fetoproteína (AFP) é uma das duas maiores proteínas da circulação fetal. A concentração plasmática de AFP no feto excede em muito a de plasma e líquido amniótico materno. Assim, mesmo a menor perda do concepto resulta em aumento facilmente detectável na concentração plasmática de AFP materna. Isso deu base à triagem materna no segundo trimestre para uma variedade de malformações fetais, por exemplo, defeitos no tubo neural. Hoje em dia, isso é diagnosticado de forma confiável por ultrassom.

Algumas situações podem dar origem a resultados falso-positivos, dos quais o mais importante é uma estimativa incorreta da idade gestacional, devido à concentração plasmática de AFP materno subir abruptamente entre 16-20 semanas (Fig. 22.6). As gravidezes múltiplas também estão associadas às maiores concentrações.

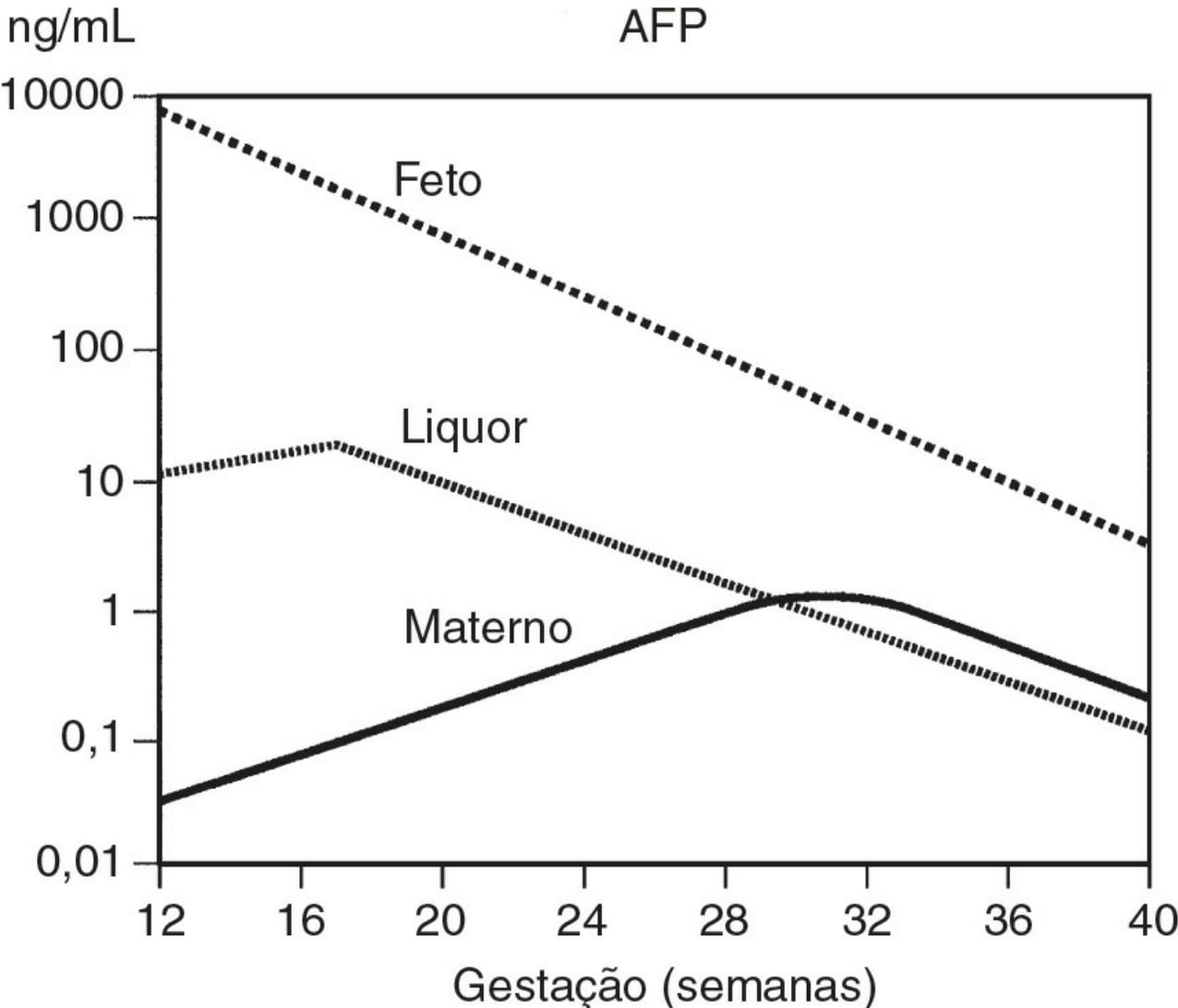


FIGURA 22.6 ■ Alterações na concentração de α -fetoproteína (AFP) com gestação no plasma materno e fetal e no líquido amniótico.

Ultrassom. Embora os exames de ultrassom permitam o diagnóstico da maioria das anomalias estruturais do feto, muitas doenças genéticas não podem ser diagnosticadas por este meio e requerem técnicas de amostragem de tecidos para identificar um feto afetado. A maioria destes procedimentos é realizada para estudo do cariótipo fetal, mas apesar do aumento no uso de técnicas de amostragem de tecido, tais como a amniocentese e biopsia do viló-corial (BVC) ao longo dos últimos 20-30 anos, não houve uma redução significativa na incidência de nascimento de crianças com cariótipos anormais.

Prática de triagem atual. Um importante avanço no diagnóstico pré-natal da síndrome de Down foi o reconhecimento do sinal de translucência nucal (TN). Isto é o aparecimento, no ultrassom, do aumento de líquido na parte posterior do pescoço em fetos afetados e pode ser detectado no fim do primeiro trimestre. Sua especificidade e sensibilidade são aumentadas se forem combinadas com outras investigações tais como a mensuração de hCG e proteína A plasmática associada à gravidez

(PAPP-A; o “teste combinado”). A proteína A plasmática associada à gravidez é uma metaloproteinase de zinco que age sobre a proteína 4 ligante ao fator de crescimento semelhante a insulina, diminuindo sua afinidade ao IGF-1 e IGF-2, e regulando, assim, a atividade do IGF em certos tecidos. O teste combinado detecta 90% das gravidezes afetadas com uma taxa positiva de triagem de 2%, se o risco de corte de 1:150 for escolhido.

Para mulheres que se apresentam apenas no segundo trimestre, os testes de triagem recomendados também são o “teste triplo”, envolvendo a medida de hCG, AFP e estriol, ou o teste quádruplo – o teste triplo com o adicional da inibina A. Outros testes disponíveis são: o “teste integrado” (medidas de NT e soro) ou, se o NT não está disponível, mensuração isolada do soro materno (“o teste de soro integrado”) (Quadro 22.2). O teste integrado (se a boa qualidade das medidas de NT estiverem disponíveis) tem melhor desempenho do que o teste combinado, mas é mais difícil de administrar. O teste de soro integrado atua de forma insatisfatória.

QUADRO 22.2

Amostragem para Síndrome de Down

- De 11 a 14 semanas:
 - Translucência Nucal (TN)
 - O teste combinado (TN, hCG e PAPP-A)
- De 14 a 20 semanas:
 - O teste triplo (hCG, AFP, OE3 (estriol))
 - O teste quádruplo (hCG, AFP, OE3 e inibina A)
- De 11 a 14 e de 14 a 20 semanas:
 - O teste integrado (TN, PAPP-A+hCG, AFP, OE3, inibina A)
 - O teste do soro integrado (PAPP-A+hCG, AFP, OE3, inibina A) As abreviações estão explicadas no texto

As abreviações estão explicadas no texto.

Mulheres submetidas à triagem devem concordar que os testes positivos necessitam de confirmação (diagnóstico) por um procedimento invasivo: antes das 12 primeiras semanas de gestação, e se dá por uma biópsia do viló corial e, posteriormente, por amniocentese.

Técnicas de amostragem de tecido fetal

O diagnóstico pré-natal de muitas anomalias cromossômicas e genéticas requer amostra tecidual. Várias técnicas estão disponíveis (Tabela 22.1 e Fig. 22.7), mas com algumas exceções, se um teste de diagnóstico estiver disponível sob a condição de investigação, nenhum dos métodos de amostragem pode ser realizado. As diferenças entre as técnicas são primariamente, a gestação a qual o teste deve ser realizado e o atraso entre a amostragem e o resultado. A lista de doenças herdadas que podem ser diagnosticadas pelos estudos do DNA está crescendo rapidamente. No entanto, em muitos casos, essas condições não são devido às anomalias de um único gene, ou as sequências gênicas específicas da doença não estão disponíveis, e estudos de família podem ser necessários para avaliar casos individuais da sua adequabilidade ao diagnóstico pré-natal. A fertilização *in vitro* também abriu a possibilidade de pré-implantação do diagnóstico genético a partir da biópsia de uma ou duas células do embrião, usando hibridização genômica comparativa ou ensaio de polimorfismo de um único nucleotídeo. Discutir técnicas de amostragem de tecido fetal em detalhe está além do objetivo deste livro, e esta seção apenas resume as características essenciais.

TABELA 22.1 Técnicas de avaliação fetal

Procedimento	Gestação	Atraso no resultado	
		PCR	Cultura
Diagnóstico de pré-implantação	Embrião de 3 dias	Veja o texto	–
Amostragem viló coriônica	10+ semanas	2 dias	2 semanas
Amniocentese	15+ semanas	3 dias	3 semanas
Cordocentese	19+ semanas	–	1 semana
Fetosopia (anatomia/amostra)	15-20 semanas	–	1 semana

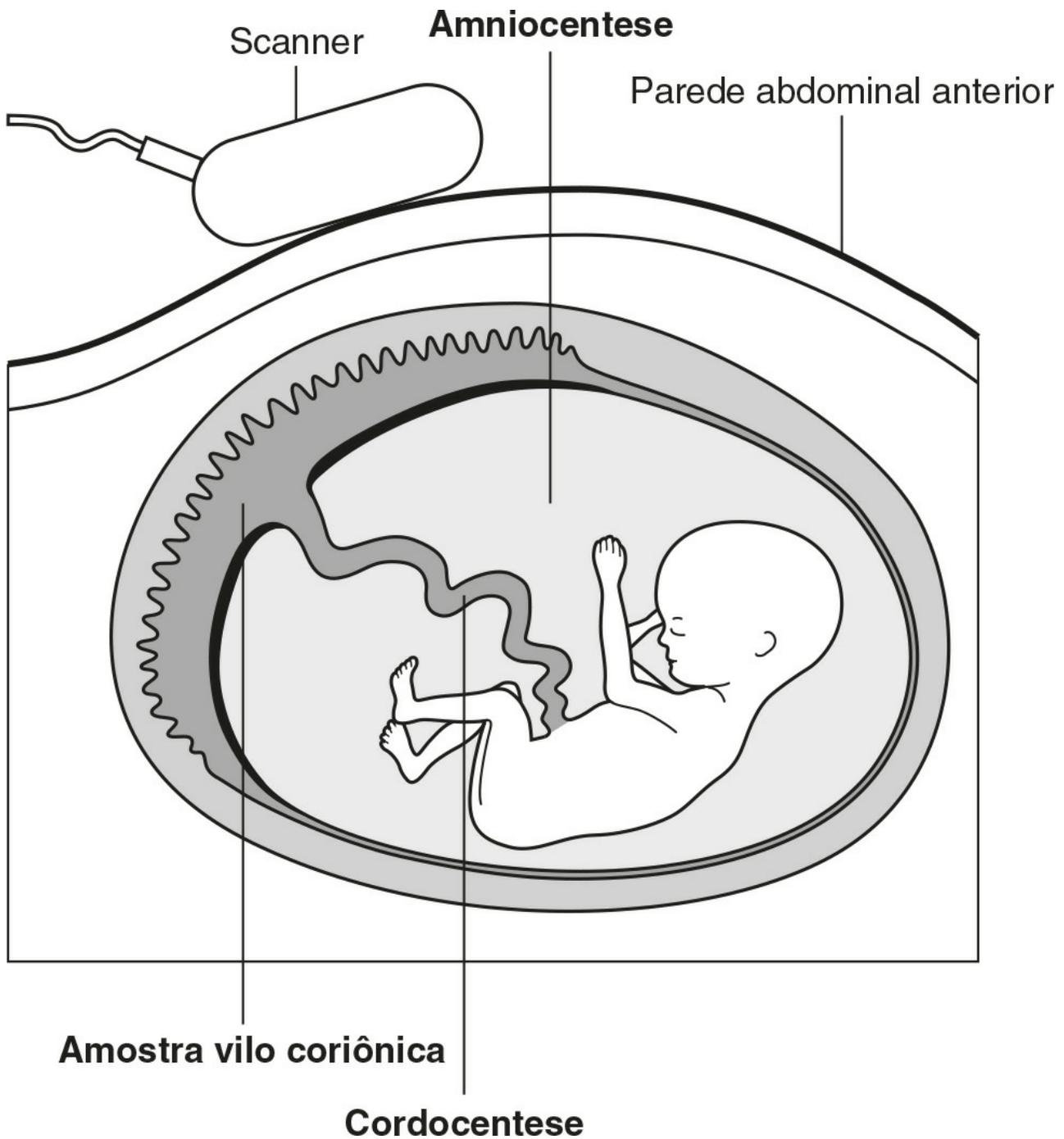


FIGURA 22.7 ■ Sítios de amostragem tecidual guiada por ultrassom usada durante a gravidez.

Biopsia vilo-coriônica

Como o feto e a placenta se desenvolvem a partir do mesmo blastocisto inicial, a sua constituição genética é idêntica, na maioria dos casos. Assim, análises cromossômicas e do DNA da placenta (vilo-coriônica) fornecerão informações sobre o feto. As taxas de aborto espontâneo pós-procedimento transabdominal e transcervical de BVC são de aproximadamente 2,5%, e não são significativamente diferentes da taxa de perda basal. Fontes potenciais de precisão diagnóstica da BVC são a contaminação celular materna e o mosaicismo placentário.

Aminocentese

Tradicionalmente, a aminocentese é realizada entre 15-16 semanas de gestação, mas pode ser realizada antes. Resultados de cultura celular tornam-se disponíveis 2-4 semanas depois (embora o resultado preliminar esteja disponível em algumas horas após o exame); a taxa de perda fetal associada é de aproximadamente 1%. A amniocentese pode ser usada para avaliação bioquímica do líquido amniótico para a maturidade pulmonar do feto (hoje em dia, raramente é usada no Reino Unido). A produção de lecitinas surfactantes e esfingomiélinas pelo pulmão fetal são quase iguais até aproximadamente 32 semanas de gestação, após esse período a concentração de lecitina aumenta de forma mais rápida que a de esfingomiélinas. A proporção lecitina-

esfingomielina maior que 2 indica um baixo risco de o bebê desenvolver a síndrome da angústia respiratória após o nascimento. A aminiocentese também pode ser usada para monitorar a doença hemolítica do feto pela determinação do genótipo Rh em amnióticos não cultivados e mensuração da densidade óptica do liquor em 450 nm como indicação da concentração de bilirrubina.

Cordocentese

O sangue fetal pode ser obtido a partir de 19 semanas de gestação por cordocentese, um procedimento ambulatorial que não requer sedação materna ou o uso de paralisia fetal. Após visualização da inserção do cordão umbilical dentro da placenta por ultrassom em tempo real, uma agulha é inserida dentro do cordão umbilical através do abdome materno (localmente anestesiado). A taxa de perda fetal após a cordocentese é de aproximadamente 1%.

Monitoramento do bem-estar materno e fetal

A maior precisão e disponibilidade de ultrassom baseado em testes biofísicos do bem-estar fetal resultou em um declínio no uso de testes bioquímicos, exceto para algumas situações clínicas, por exemplo, medidas de ácido úrico no soro de pacientes com pré-eclampsia, e testes de 'função hepática' e mensuração de ácido biliar no soro de mulheres com colestase obstétrica.

A pré-eclampsia é a ocorrência de proteinúria e hipertensão na gravidez; edemas periféricos estão frequentemente presentes. Se não for tratada, pode evoluir para hipertensão severa com risco de morte, insuficiência renal e convulsões (eclampsia) ou complicações por hemólise, síndrome da elevação das enzimas hepáticas e plaquetas baixas (HELLP).

Uma característica bioquímica inicial da pré-eclampsia é o aumento da concentração plasmática de urato, como resultado do aumento da reabsorção renal tubular de urato secundário à diminuição da perfusão renal. No entanto, isto é um indicador não confiável, já que as concentrações de urato aumentam no último trimestre em gravidezes normais.

A colestase da gravidez é discutida em mais detalhes no [Capítulo 14](#). O termo inclui esteatose hepática da gravidez (da qual a hiperuricemia é também uma característica) e a síndrome HELLP.

Monitoramento fetal intraparto

O uso generalizado do monitoramento da frequência cardíaca fetal (FCF) durante o trabalho de parto resultou em um aumento no número de partos cirúrgicos, frequentemente obtendo um recém-nascido sem qualquer sinal de asfixia.

Como resultado, a amostragem de sangue do epicrânio fetal foi introduzida, a fim de melhorar a especificidade do monitoramento da FCF isolada. Uma variedade de estudos tem mostrado que, ao interpretar os padrões da FCF, a variabilidade e acelerações são as características que se correlacionam mais estreitamente ao pH do epicrânio fetal ou à concentração de lactato. A presença de variabilidade ou acelerações normais é indicativo de oxigenação normal, enquanto a presença de variabilidade reduzida ou desacelerações faz má oxigenação e, portanto, a acidose é mais evidente.

Embora exista uma boa evidência de que a monitorização contínua da FCF pode detectar um pH fetal baixo, a acidose, especialmente em fetos bem desenvolvidos no prazo, não está relacionada com morte fetal ou lesão cerebral. De fato, uma série de estudos sugere que apenas 8-15% dos casos de paralisia cerebral estão associados a eventos durante o trabalho de parto e, mesmo nestes, a associação não está comprovada como causal.

Alterações bioquímicas durante a gravidez

A gravidez é o maior evento endócrino da vida feminina, envolvendo amplas e frequentes alterações consideráveis no metabolismo de vários hormônios. As concentrações de estrógeno, progesterona, testosterona e prolactina aumentam constantemente durante a gestação, enquanto as de LH e FSH diminuem. Aumentos acentuados nas concentrações de globulina ligante de hormônios tais como a SHBG são encontradas, atingindo um platô até o final do primeiro trimestre. Além disso, os hormônios placentários, tais como hCG e lactogênio de placenta humana (hPL) aparecem na circulação materna durante as primeiras semanas seguintes ao da concepção.

A gravidez não costuma alterar a função da tireoide de forma significativa, mas as mudanças nos índices individuais da função da tireoide são, muitas vezes, vistas como o aumento das concentrações plasmáticas de tiroxina total (T4), secundária a um aumento da globulina ligadora de tiroxina. As concentrações de T4 livre e triiodotironina (T3 livre) podem aumentar ligeiramente no início da gravidez (como resultado da ação tireotrófica do hCG), mas depois cai para normalidade, ou abaixo, dos valores de referência das não grávidas. As concentrações do hormônio estimulante da tireoide tendem a diminuir no início da gravidez (às vezes em concentrações indetectáveis), mas depois voltam ao normal.

Associada às alterações nas gonadotrofinas e hormônios esteroides, a gravidez afeta vários processos metabólicos em vários tecidos e órgãos, alterando a concentração de vários constituintes do plasma materno. Em alguns casos, estas alterações

aparentemente não estão relacionadas com as necessidades da mãe ou do feto. Devido ao uso do padrão de valores de referência ser, muitas vezes, inadequado durante a gestação, é desejável uma avaliação dos efeitos metabólicos da gravidez.

Uma consideração importante ao interpretar os efeitos da gravidez nos componentes do sangue é a alteração associada ao volume plasmático. A água corpórea total aumenta em torno de 7L durante a gravidez, com um aumento no fluido extracelular sendo responsável por pelo menos metade desse aumento. Alterações marcadas da hemodinâmica renal acompanham este aumento do líquido extracelular. Tanto a taxa de filtração glomerular (TFG) quanto o aumento do fluxo plasmático renal aumentam em até 50% acima dos valores da pré-gravidez, essas mudanças são recompensadas pela alteração na reabsorção tubular. As concentrações plasmáticas de creatinina e ureia diminuem durante a gravidez, e aumentos na liberação de creatinina (paralelo ao aumento da TFG) se tornam aparentes quatro semanas após a concepção, atingindo o pico 9-11 semanas mais tarde. A função renal pode-se deteriorar acentuadamente durante a gravidez em mulheres com doença renal preexistente ou com histórico de pré-eclâmpsia em gestações anteriores, e, nesses casos, é aconselhável o monitoramento do urato plasmático e das concentrações de creatinina.

Proteínas plasmáticas

A gravidez induz amplas alterações nas concentrações de proteínas plasmáticas, devido, tanto ao efeito das alterações no volume plasmático, quanto às mudanças específicas na síntese e degradação de proteínas induzidas por hormônios. Em geral, as concentrações totais de proteínas são levemente reduzidas, com a concentração de albumina caindo em aproximadamente 15% e de globulinas (especialmente as proteínas da fase aguda) aumentando. Aumentos de duas a três vezes na α 1-antitripsina, fibrinogênio e ceruloplasmina são, muitas vezes, vistos durante os últimos estágios da gestação. A pré-albumina é uma exceção notável com as concentrações plasmáticas caindo durante a gravidez. As concentrações plasmáticas de imunoglobulinas são raramente afetadas pela gravidez.

A gravidez pode induzir leves aumentos na atividade plasmática de aminotransferases, tais como aspartato aminotransferase. Aumentos substanciais nas atividades da fosfatase alcalina ocorrem atingindo o pico de 2-3 vezes o valor normal adulto durante o terceiro trimestre. Esse aumento é em grande parte devido à presença de isoenzimas placentárias no plasma materno. Embora alterações na isoenzima fetal tenham sido relatadas como um problema para o desenvolvimento do feto, ela são consideradas de pouco uso diagnóstico devido à ampla gama de atividades de isoenzimas vista na gravidez normal.

Lipídios e lipoproteínas plasmáticas

A hiperlipidemia na gravidez é bem reconhecida. No terceiro trimestre da gravidez, as concentrações plasmáticas de triglicerídeos são rapidamente aumentadas em 2-3 vezes, com aumentos menores no colesterol total, fosfolipídios e ácidos graxos não esterificados. Esses aumentos resultam de uma sequência complicada de alterações na principal classe de lipoproteínas plasmáticas, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL). As concentrações de LDL aumentam de forma constante, mas estabilizam durante as últimas dez semanas de gravidez, enquanto as de HDL começam a aumentar, mas estabilizam (e podem até diminuir) aproximadamente na metade da gravidez; este pode ser o resultado do surgimento da resistência à insulina, que é típico da gravidez. Medidas seriadas de hormônios durante a gestação indicam que a hiperlipidemia da gravidez é influenciada não apenas pelo estradiol e progesterona, mas também pela insulina e hPL.

Tolerância à glicose

Concentrações plasmáticas de glicose em jejum geralmente caem durante a gravidez, enquanto as concentrações pós-prandiais aumentam. A gravidez pode levar à deterioração na tolerância à glicose, que é sutil na maioria das mulheres, provavelmente devido à resistência à insulina induzida pelas elevadas concentrações de hormônios sexuais. Em pacientes com predisposição a diabetes melito tipo 1, isso pode resultar em um aumento da exigência de insulina exógena. A necessidade de insulina deve, portanto, ser monitorada de perto (por medições regulares de glicose sanguínea e hemoglobina glicada), a fim de reduzir a incidência de malformação fetal, macrossomia e morte intrauterina, condições que estão associadas à falta de controle glicêmico.

A natureza precisa da intolerância à glicose gestacional permanece controversa. Os pacientes que são inicialmente livres de diabetes, mas desenvolvem diabetes gestacional podem tanto reverter para a tolerância à glicose normal após a gravidez (casos nos quais permanecem em risco de desenvolver diabetes no futuro) quanto permanecerem diabéticos. No entanto, na triagem para precaução (com base em fatores como obesidade, histórico familiar de diabetes melito, ou parto anterior de um bebê pesando 4kg ou mais), a maioria dos pacientes “em risco” não desenvolvem intolerância à glicose e aqueles que o fazem, muitas vezes, têm escores de fatores de baixo risco. A presença de glicosúria é similarmente de pouco uso, já que a maioria

das mulheres grávidas têm glicosúria em algum estágio da gravidez devido ao seu limiar renal reduzido, em vez de intolerância à glicose *per se*.

Conseqüentemente, medidas diárias de glicose sanguínea têm sido preconizada em *todas* as gravidezes. Enquanto isso de fato irá detectar os pacientes com intolerância à glicose, existem controvérsias quanto às indicações para o posterior teste formal de tolerância à glicose, tais como a fase da gestação em que tais testes devem ser realizados. Além disso, não há acordo quanto ao que constitui um perfil anormal do teste de tolerância, assim os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) baseiam-se em mulheres não grávidas e os outros critérios são puramente estatísticos (p. ex., valores de mais de dois desvios-padrão acima da média), em vez de estarem relacionados com os resultados da gravidez. No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) produziu um guia de orientações, inclusive para a seleção dos pacientes para testes formais de tolerância à glicose. Diabetes gestacional e os cuidados com a diabetes materna durante a gravidez são discutidos nos capítulos 15 e 16.

Outras alterações

Proteinúrias leves podem acompanhar as mudanças nas concentrações plasmáticas de proteína vistas durante a gravidez. No entanto, isso pode ser um aviso prévio de uma ameaça para a mãe e o feto em desenvolver pré-eclampsia ou eclampsia, onde o aumento da proteinúria está associado à hipertensão materna. No passado, foi utilizada uma série de avaliações quantitativas de proteinúria usando varetas de nível. A detecção de proteinúria significativa é agora mais usualmente realizada pela medida da proporção de proteína para creatinina em uma amostra aleatória de urina. Um valor inferior a 30g/mol ajuda a descartar proteinúria significativa em gestantes hipertensas. No entanto, a gravidade da doença nem sempre está relacionada a valores absolutos.

Trabalho de parto

Os fatores que levam ao surgimento do trabalho de parto em humanos parecem ser complexos, com uma combinação de alterações bioquímicas e biofísicas, tais com o estiramento uterino. No primeiro trimestre, a progesterona do corpo lúteo mantém a quiescência uterina até a placenta assumir a função. Em muitas espécies, é a queda na concentração de progesterona que inicia o trabalho de parto. Isso não acontece nos humanos, embora a inibição da ação da progesterona aumente a atividade uterina e amadureça o colo. O útero é preparado para a atividade pelo aumento gradual da concentração plasmática de estrógeno e hormônio liberador de corticotrofina (CRH) ao longo de um período de muitas semanas. Posteriormente, o útero se torna sensível a estimulantes incluindo ocitócitos, prostaglandinas e CRH. Isso parece criar uma reação anti-inflamatória no útero.

As prostaglandinas e ocitocina desempenham papéis centrais no trabalho de parto em humanos, estimulando a contratilidade miometrial. O ácido araquidônico é encontrado nas membranas fetais e líquidos amnióticos. Isso é convertido em prostaglandina pela ciclooxigenase. O uso clínico desse processo é visto como “varredura digital das membranas” para aumentar a atividade enzimática antes da indução terapêutica do trabalho de parto, para o qual as formulações da liberação lenta de prostaglandinas são comumente usadas.

A ocitocina é um nonapeptídeo secretado pela pituitária posterior. A administração da ocitocina na gravidez provoca contrações uterinas e é usada na indução e aceleração do parto. Seu papel exato na iniciação e manutenção do parto normal em humanos não é totalmente compreendido, particularmente desde que o parto normal tem ocorrido em mulheres com deficiência de ocitocina secundária à doença hipofisária.

O hormônio liberador de corticotrofina é um peptídeo de 41 aminoácidos produzido no hipotálamo, mas na gravidez também é sintetizado na placenta e nas membranas. A concentração de CRH livre aumenta notavelmente nas últimas três semanas de gestação. Isso promove a produção de cortisol fetal e a produção de prostaglandinas nas membranas fetais.

O trabalho de parto prematuro (antes de completar 37 semanas de gestação) é a causa mais comum de incapacidade tardia e morte perinatal. Um dos principais contribuintes para a morbidade neonatal é a disfunção pulmonar devido à falta de surfactante alveolar. A administração de corticosteroides para a mãe, pelo menos 24h antes do parto, melhora substancialmente os resultados. O diagnóstico do início do parto pré-termo pode ser difícil, porém importante, como os tocolíticos podem atrasar o parto em tempo suficiente para os esteroides terem o efeito. Um complemento para avaliar a probabilidade do início do trabalho de parto é a utilização de medição de fibronectina fetal. As fibronectinas são grandes-glicoproteínas (450kD) encontradas nos tecidos cervicais, membranas e líquido amniótico. Elas atuam como um adesivo entre as células da membrana e o conteúdo uterino e ‘vazam’ para a vagina quando danificadas, como acontece no parto pré-termo. O teste de anticorpo monoclonal para fibronectina está agora disponível, porém é pobre na prevenção do início do trabalho de parto, mas tem um valor preditivo negativo de 99% de que o parto não ocorrerá no prazo de 14 dias. A sua utilização reduz substancialmente a necessidade e o custo para o tratamento ou a transferência de pacientes.

CONTRACEPÇÃO ORAL E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Introdução

Em todo o mundo, muitas mulheres estão tomando esteroides sexuais (estrógenos e progestogênios) como contraceptivos orais (COs) ou como terapia de reposição de hormônios sexuais (TRH). Esteroides gonadais têm o potencial de influenciar muitos sistemas metabólicos e, conseqüentemente, as variáveis bioquímicas no sangue.

Os métodos de contracepção podem ser divididos em métodos hormonais e não hormonais. Os últimos incluem a esterilização, os métodos de barreira, o uso de espermicidas e métodos naturais. Estes não têm efeitos metabólicos (embora o desenvolvimento de anticorpos antiesperma possa afetar o sucesso de reversão da vasectomia). Os métodos hormonais envolvem o tratamento da mulher (normalmente) com hormônios para prevenir a concepção, e têm o potencial para causar distúrbios metabólicos secundários.

Os métodos hormonais de contracepção estão resumidos na [Tabela 22.2](#). Os mais usados são preparações orais combinadas de estrogênio e progestogênio. Ambos os componentes podem ter efeitos metabólicos, em particular afetando o metabolismo de lipídios e glicose. Os contraceptivos orais combinados mais antigos usavam doses relativamente altas de estrogênio, o que pode aumentar a concentração de globulinas ligantes de tiroxina e, conseqüentemente, aumentar as concentrações de T4 total (mas não o T4 livre), contudo isso não é um problema significativo com os contraceptivos orais combinados mais modernos, nos quais são utilizadas doses menores de estrogênio.

TABELA 22.2 Métodos hormonais de contracepção

Tipo	Componentes	Principal modo de ação	Comentários
Pílula contraceptiva oral combinada	Estrógeno e progestogênio	Inibição da ovulação; eficácia também no muco cervical e alterações no endométrio	Tipicamente tomada por 21 dias, seguida por uma pausa de 7 dias
Pílula contraceptiva adesiva	Estrógeno e progestogênio	Como anteriormente	Um adesivo usado por uma semana, seguido por uma semana sem adesivo
Anel vaginal contraceptivo combinado	Estrógeno e Progestogênio	Como anteriormente	Usado por uma semana seguido por outra sem nenhum anel
Contraceptivo injetável combinado	Estrógeno e progestogênio	Como anteriormente	Injeções mensais, não é permitido no Reino Unido
Pílula contraceptiva apenas com progestogênios	Progestogênio	Múltiplos efeitos, incluindo alterações no muco cervical, supressão da ovulação e alterações no endométrio	Tomada diariamente sem nenhuma pausa
Contraceptivos injetáveis apenas com progestogênios	Progestogênio	Como anteriormente	Injeções com intervalos de 2-3 meses de acordo com o produto
Outros dispositivos apenas com progestogênios	Progestogênio	Como anteriormente	Implantes e sistemas intrauterinos
Contracepção de emergência	Progestogênio (levonorgestrel)	Provavelmente previne ou atrasa a ovulação	Altas doses de progestogênio (50x àquela usada na pílula) em dose única e sem sequelas metabólicas

Existe uma diferença importante entre os estrógenos usados no COs e aqueles usados no TRH. Se a supressão da ovulação é requerida, um estrógeno sintético (quase sempre etinilestradiol) é necessário. Em contrapartida, TRH requer doses mais baixas de estrogênio, já que o objetivo é inverter os efeitos adversos da deficiência de estrogênio. Para este propósito, estrógenos “naturais” (não alquilados), tais como 17β -estradiol, valerato de estradiol e estrógenos equino conjugados se revelaram adequados, apesar da sua ineficácia como agentes contraceptivos.

Os progestogênios contraceptivos são usados para aumentar a eficácia contraceptiva em procedimentos combinados, no seu próprio “minicomprimido” ou para controlar o sangramento menstrual. Em contraste, progestogênios na TRH são usados para prevenir a proliferação endometrial, hiperplasia e neoplasia. Mais uma vez, a dose líquida de progestogênio usado em TRH é menos do que a requerida para o CO. Devido à progesterona natural ser pouco absorvida quando administrada por via oral, vários progestogênios sintéticos têm sido desenvolvidos. No Reino Unido, os progestogênios mais usados em CO são levonorgestrel, noretisterona, gestodeno e desogestrel, os dois últimos sendo novos derivados escolhidos por sua baixa androgenicidade. Para a TRH pós-menopausa, o levonorgestrel e o noretisterona são os mais usados.

A maioria das terapias esteroides gonadais orais atualmente em uso combinam estrogênio com progestogênio. Contraceptivos orais apenas de progestogênios utilizam doses muito baixas de esteroides e têm efeitos relativamente pequenos sobre os componentes do plasma.

Efeitos metabólicos dos estrógenos

Os estrógenos suprimem a secreção de FSH pela pituitária e, portanto, suprimem a maturação folicular. O estrógeno na maioria dos contraceptivos orais combinados é o etinilestradiol, em uma dose diária entre 15 e 50 µg, mas tipicamente 30-35 µg. Os estrógenos tendem a aumentar a concentração plasmática de triglicerídeos, reduzindo a concentração de colesterol LDL e aumentando a de colesterol HDL. Os estrógenos são pró-trombóticos, mas os seus efeitos sobre o metabolismo lipídico tendem a ser antiaterogênicos. Eles têm um efeito insignificante sobre a tolerância à glicose.

Efeitos metabólicos dos progestogênios

O efeito contraceptivo dos progestogênios está relacionado à supressão da secreção de LH (que tende a suprimir a ovulação) e os efeitos sobre o muco cervical tornam isso hostil ao esperma, e no endométrio reduz a probabilidade de sucesso da implantação.

Vários progestogênios diferentes são utilizados em anticoncepcionais orais combinados; todos eles não apresentam o grupo 19-metil que está presente na progesterona e diferem principalmente (mas não exclusivamente) nos seus substituintes C-17, quer sejam ou não, eles têm um carbono C-21 e na presença ou ausência do grupo metil ou etil na posição do carbono C-18. Eles incluem noretindrona, um dos primeiros a se tornar disponível para este propósito; norgestrel e levonorgestrel (progestogênios de “segunda geração”), e os progestogênios de “terceira geração”, desogestrel, gestodeno e norgestimato. Os efeitos metabólicos dos progestogênios são altamente dependentes da sua androgenicidade. Levonorgestrel, gestodeno, norgestimato e desogestrel (todos os compostos 19-nor, isto é, sem um grupo 19-metil) tem atividade androgênica assim como os progestogênios, e tendem a aumentar as concentrações plasmáticas de colesterol LDL e reduzir as de HDL. Os efeitos dos progestogênios na tolerância à glicose são considerados a seguir.

Efeitos metabólicos dos contraceptivos

Efeitos de contraceptivos hormonais no metabolismo lipídico e o risco de doença vascular

O efeito global dos contraceptivos orais combinados no metabolismo lipídico depende do tipo e da dose de estrogênio e progestogênio e da presença de qualquer tendência genética a hiperlipidemia. Em geral, os efeitos do estrogênio e progestogênio tendem a se anular mutuamente, embora a maioria dos agentes modernos tenda a reduzir ligeiramente as concentrações plasmáticas de colesterol LDL e aumentar as de colesterol HDL. Eles podem, também, aumentar as concentrações de triglicerídeos. Embora não seja necessário monitorar as concentrações plasmáticas de lipídios na maioria das mulheres, isso pode ser apropriado se houver hiperlipidemia conhecida, especialmente hipertrigliceridemia.

É válido ressaltar que em mulheres que não fumam cigarros e que são normotensas, não há nenhuma evidência de aumento do risco relativo de doença cardiovascular associada ao uso a longo prazo de contraceptivos orais combinados. Mesmo em mulheres que fumam ou são hipertensas, o risco absoluto, embora mais elevado, continua a ser muito baixo. O risco relativo de acidente vascular cerebral isquêmico é ligeiramente aumentado, mas o risco absoluto permanece muito baixo. O risco de acidente vascular cerebral hemorrágico não é afetado em mulheres com idade inferior a 35, mas aumenta ligeiramente em mulheres mais velhas.

O risco relativo de doença tromboembólica venosa é maior em usuárias de contraceptivos orais combinados, embora o risco absoluto permaneça muito baixo, e é certamente inferior à associada com a gravidez. Os mecanismos envolvidos são complexos, mas aparecem principalmente para ser o resultado de efeitos pró-trombóticos no mecanismo da coagulação.

Contraindicações para o uso dos contraceptivos orais combinados incluem uma história pessoal de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou tromboembolismo venoso, hipertensão grave e tabagismo intenso.

Não há nenhuma evidência de aumento do risco de trombose venosa, doença cardiovascular ou cerebrovascular em mulheres que utilizam contraceptivos contendo apenas progestogênios.

Efeitos dos contraceptivos orais na homeostase da glicose e diabetes

Qualquer efeito adverso de contraceptivos orais sobre a tolerância à glicose parece estar relacionado com o componente progestogênio. Progestogênios antagonizam os efeitos da insulina e aumentam a área sob a curva de resposta à insulina para testes de tolerância à glicose por via oral, mas os efeitos sobre a tolerância à glicose, embora estatisticamente significativos, não são de modo clínico.

Não há necessidade de evitar preparações combinadas em pacientes com diabetes não complicada. Contraceptivos orais só com progestogênio são seguros em pacientes com diabetes tipo 1 e podem ser recomendados em muitos pacientes para os quais produtos combinados são contraindicados (p. ex., fumantes e hipertensos). No entanto, progestogênios de ação mais longa, tais como o levonorgestrel, devem ser evitados em pacientes com diabetes tipo 2.

Outros efeitos metabólicos dos contraceptivos orais

A hipertensão pode ser exacerbada em usuárias de OC, devido a um aumento na síntese de angiotensinogênio. No entanto, a maioria das usuárias de contraceptivos orais adaptam seus controles vasoativos e a produção de aldosterona para compensar o aumento da pressão arterial, e há uma fraca correlação entre as alterações metabólicas e mudanças reais na pressão arterial.

Efeitos metabólicos de contraceptivos injetáveis

Os efeitos metabólicos de contraceptivos orais combinados se assemelham aos hormônios administrados por outra via.

Os efeitos metabólicos dos contraceptivos injetáveis de progestogênios são mínimos, com a exceção de que há uma preocupação de que o depósito de acetato de medroxiprogesterona pode ter um efeito adverso sobre a densidade mineral do osso, provavelmente, relacionado à redução das concentrações plasmáticas de estradiol.

A diminuição da densidade aparece reversível, mas se ainda existe um risco desconhecido do aumento tardio da osteoporose, o uso prolongado, ou o uso em mulheres com outros fatores de risco para a osteoporose, deve ser evitado. Não há evidência dos efeitos metabólicos adversos significativos com implantes só com progestogênio ou dispositivos intrauterinos.

Embora os contraceptivos de emergência contenham altas doses de progestogênios, a exposição ao agente (levonorgestrel) é de curta duração e não tem consequências metabólicas adversas.

Terapia de reposição hormonal

Geralmente, o objetivo principal da terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa é reduzir as características clínicas da deficiência de estrogênio, que incluem afrontamentos, ressecamento vaginal, depressão e conseqüente dispáreunia. Particularmente em mulheres que se submetem a uma menopausa prematura, um objetivo secundário pode ser a redução do risco de conseqüências a longo prazo da deficiência de estrogênio, particularmente osteoporose. Na tentativa de alcançar estes objetivos, é claramente importante também, para evitar conseqüências potencialmente prejudiciais.

Embora os sintomas da menopausa sejam causados pela deficiência de estrogênio, a reposição de estrogênio deve ser acompanhada da substituição da progesterona cíclica ou contínua, a fim de evitar hiperplasia endometrial: há uma clara associação entre o uso unânime do tratamento de estrogênio e o desenvolvimento de carcinoma endometrial. Mulheres que se submeteram à histerectomia podem seguramente serem tratadas apenas com estrogênio.

Efeitos metabólicos na menopausa

O início da menopausa é acompanhado por um aumento das concentrações plasmáticas de colesterol LDL e triglicerídeos; as concentrações de HDL caem um pouco, mas com um aumento na fração HDL₃ e uma queda na fração HDL₂ antiaterogênica. Estas alterações são pró-aterogênicas e parecem ser fatores importantes para o aumento na prevalência da doença cardiovascular, que ocorre após a menopausa.

A secreção de insulina pancreática tende a diminuir e, embora possa haver um aumento na meia-vida da insulina no plasma, a sensibilidade à insulina, e, portanto, a tolerância à glicose, tendem a diminuir. A distribuição da gordura corporal tende mais para androide do que ginoide. Os aumentos ocorrem nas concentrações plasmáticas de proteínas envolvidas na coagulação do sangue, incluindo fibrinogênio e antitrombina III, e existe uma redução da atividade fibrinolítica. Todos estes fatores são capazes de contribuir para o aumento do risco de doenças cardiovasculares contra um fundo de aumentar o risco associado ao avanço da idade.

Efeitos metabólicos da TRH

Os efeitos metabólicos da TRH dependem dos esteroides utilizados, as doses e a via de administração, mas, em resumo, a substituição de estrogênio tende a reduzir as concentrações de colesterol LDL. Os estrogênios também aumentam a depuração das partículas remanescentes e reduzem a concentração de lipoproteína (a). Embora, quando usado sozinho, a substituição de estrogênio possa aumentar a concentração de HDL, os efeitos dos progestogênios podem contrariar isto, dependendo da androgenicidade do progestogênio usado. Os agentes não androgênicos podem ter pouco efeito ou até mesmo contribuir para um aumento do colesterol HDL. Estrogênios equinos conjugados tendem a aumentar as concentrações de triglicerídeos no plasma, mas estradiol por via oral tem um efeito menor e estradiol transdérmico reduz os triglicerídeos.

Conseqüências adversas da terapia de reposição hormonal

A reposição cíclica da combinação de estrógeno e progestogênio restauram o sangramento mensal na maioria das mulheres e esta é uma das principais causas de abandono da TRH. No entanto, podem haver conseqüências de longo prazo. A mais

importante consiste em um pequeno mas significativo aumento da chance de ocorrência de tromboembolismo venoso. Não há aumento no risco de câncer de endométrio ou ovário. O risco de câncer de mama aumenta, apesar de discretamente, em mulheres que utilizam a TRH combinada por mais de cinco anos. Este efeito diminui com a suspensão da TRH e praticamente desaparece após aproximadamente cinco anos.

Terapia de reposição hormonal e doenças cardíacas

O aumento do risco de doença cardíaca coronária após a menopausa, em conjunto com os efeitos metabólicos da TRH descrita acima, sugere que a TRH pode ser benéfica na prevenção de doenças coronárias. O principal problema em alegar a evidência para esta noção é o número relativamente pequeno de mulheres que desenvolvem a doença coronariana nos anos imediatamente após a menopausa, sendo necessária a contratação de um grande número de mulheres em ensaios para fornecer o poder estatístico necessário. Embora estudos epidemiológicos iniciais sugiram que a TRH reduz o risco de doença coronariana, metanálises de ensaios de prevenção primária sugerem que a TRH confere ou não, ou apenas um pequeno grau de proteção contra a morte cardiovascular em mulheres mais jovens, e nenhum em mulheres mais velhas.

Os resultados de um grande estudo de prevenção secundária não mostraram nenhum benefício. De fato, um estudo indicou que a TRH pode causar um aumento de eventos cardiovasculares em mulheres mais velhas nos primeiros anos após o início do tratamento. Os resultados dos ensaios clínicos, assim, parecem estar em conflito com os de estudos observacionais, e a razão para isso permanece indeterminada. Assim, a TRH não é recomendada para uso exclusivo para a prevenção primária ou secundária da doença cardíaca coronária.

Terapia de reposição hormonal e osteoporose

O aumento da taxa de perda de massa óssea associada à deficiência de estrogênio é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em mulheres mais velhas (Cap. 31); isto é devido, principalmente, ao aumento do risco de fratura no quadril. Evidências de numerosos ensaios indicam que a TRH, mesmo com estrogênio sozinho ou estrogênio combinado e progesterona aumenta a densidade mineral óssea e reduz o risco de fratura do quadril. No entanto, embora significativo, o efeito é pequeno, e, exceto em mulheres que sustentam uma menopausa prematura, a TRH não é recomendada apenas para a prevenção de fraturas. A tibolona, um esteroide sintético com propriedades androgênicas, estrogênicas e progestogênicas, também tem sido apresentado para aumentar a densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a Irfana Koita-Kazi, John Waterstone, John H. Parsons, Mike Savvas e William J. Marshall que escreveu este capítulo para edições anteriores do livro.

Leitura complementar

Almog B, Shehata F, Suissa S et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011;95(7):2359–63.

Artigo sobre utilização do hormônio antimülleriano para avaliação da reserva ovariana e da fertilidade.

Balen AH, Franks S, Homburg R et al. Current management of polycystic ovary syndrome. London: RCOG Press; 2010.

Excelente sinopse da síndrome do ovário policístico

Balen AN, editor. Reproductive endocrinology for the MRCOG and beyond. London: RCOG Press; 2007.

Este texto sucinto inclui capítulos das alterações endócrinas que ocorrem durante a puberdade, o ciclo menstrual normal, distúrbios da menstruação e hiperprolactinemia.

Bhattacharya S, Hamilton M, editors. Management of infertility for the MRCOG and beyond. London: RCOG Press; 2006.

Um relato conciso da administração da infertilidade.

Crook D, Godsland I. Safety evaluation of modern oral contraceptives. Effects on lipoprotein and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1998;57:189–201.

Uma análise detalhada dos efeitos de uma gama de diferentes formulações de contraceptivos orais no metabolismo lipídico e da glicose e suas consequências.

Johnson MH. Essential reproduction. 7th ed. Oxford: Blackwell; 2013.

Um texto premiado integrando biologia, fisiologia e bioquímica da reprodução.

Lumsden MA, Rees M. Menopause and menopause transition. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:1–6.

Excelente volume. Inclui a saúde cardiovascular e óssea na menopausa.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. NICE Clinical Guideline 62; 2008. <http://publications.nice.org.uk/antenatal-care-cg62> [Accessed October 2013].

Homepage que fornece acesso a informações abrangentes sobre os cuidados pré-natais. (Em abril de 2013, foi re-nomeado National Institute for Health and Care Excellence (NICE)).

NHS Fetal anomaly screening program, <http://fetalanomaly.screening.nhs.uk/onlineresources>; [Accessed October 2013].

Módulos on-line e recursos de treinamento para triagem de anomalias fetais e síndrome de Down.

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181–92.

A descrição original da síndrome do ovário policístico: um texto clássico.

Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23(5):691–709.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004;291:1701–12.

Um estudo que sugeriu que a TRH aumenta ligeiramente o risco de doença coronariana.

Langer RD, Manson JE, Allison MA. Have we come full circle – or moved forward? The Women's Health Initiative 10 years on. *Climacteric* 2012;15(3):206–12.

Responde muitos aspectos controversos da publicação acima.

APÊNDICE 22.1 TESTE DE ESTIMULAÇÃO DE ACTH PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

Diagnóstico perinatal de hiperplasia adrenal congênita pode ser confirmado por um único ensaio de 17α -hidroxiprogesterona (17-OHP) em uma amostra de sangue capilar. Em casos menos bem-definidos, pode ser necessário para medir as concentrações de 17-OHP antes e após a estimulação. Consequentemente, as concentrações de 17-OHP são medidas antes e 60 minutos após uma injeção intravenosa de 0,25 mg de ACTH. Os valores esperados 1 hora após a ACTH são os seguintes:

- | | |
|--|----------------|
| • adultos não afetados | 14-140 pg/mL |
| • heterozigotos para deficiência de 21-hidroxilase | 28-200 pg/mL |
| • pacientes com deficiência de 21-hidroxilase leve | 290-2130 pg/mL |

Para mais detalhes sobre o diagnóstico de heterozigotos e a forma de início tardio da deficiência da 21-hidroxilase, consulte New et al (1983). Um teste de avaliação do ACTH e respostas da 17-OHP de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) foi descrito e aparentemente distingue a hiperplasia adrenal entre a forma clássica congênita e a tardia.

Referências

Moreira AC, Elias LL. Pituitary-adrenal responses to corticotrophin-releasing hormone in different degrees of adrenal 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;74:198–203.

New MI, Lorenzen F, Lerner AJ et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983;57:320–6.

Função reprodutiva no homem

John Miell • Zoe Davis

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

OS TESTÍCULOS

Produção e ações da testosterona
Controle hipotálamo pituitário da função testicular
Malignidade testicular
Produtos químicos desreguladores endócrinos

AValiação DA FUNÇÃO TESTICULAR

Análise do sêmen
Análise endócrina: o eixo hipotálamo pituitário gonadal

HIPOGONADISMO MASCULINO

Características clínicas
Hipogonadismo primário
Hipogonadismo secundário
Deficiências da síntese hormonal e de seus receptores
Tratamento do hipogonadismo

GINECOMASTIA

Causas da ginecomastia
Investigação

IMPOTÊNCIA

Investigação
Tratamento da impotência erétil

APÊNDICE

INTRODUÇÃO

A função reprodutiva masculina normal, composta pela produção de sêmen, pela habilidade de iniciar e sustentar a ereção peniana e pela ejaculação, depende da integração fisiológica do eixo hipotálamo pituitário testicular. Para a perfeita operação deste sistema, são imprescindíveis a produção de andrógenos, as respostas normais dos tecidos-alvo aos hormônios e a integridade das vias neurológicas necessárias para ejaculação.

OS TESTÍCULOS

Os testículos têm dois papéis distintos: a produção de andrógenos e a espermatogênese. Ambas são realizadas por duas unidades principais: as células intersticiais e os túbulos seminíferos, ambos sob o controle do eixo hipotálamo pituitário.

Produção e ações da testosterona

A testosterona é o principal andrógeno produzido nas células intersticiais dos testículos. Também conhecidas como células de Leydig, estão presentes em grupos entre os túbulos seminíferos e sua presença se correlaciona positivamente com a produção de andrógeno. As células de Sertoli, junto com células germinativas, formam os túbulos seminíferos (Fig. 23.1) e secretam hormônios que controlam a diferenciação sexual embriológica. Além disso, dão suporte a espermatogênese por meio da regulação da composição do fluido tubular seminífero, promovendo o ambiente apropriado para o desenvolvimento da célula germinativa meiótica.

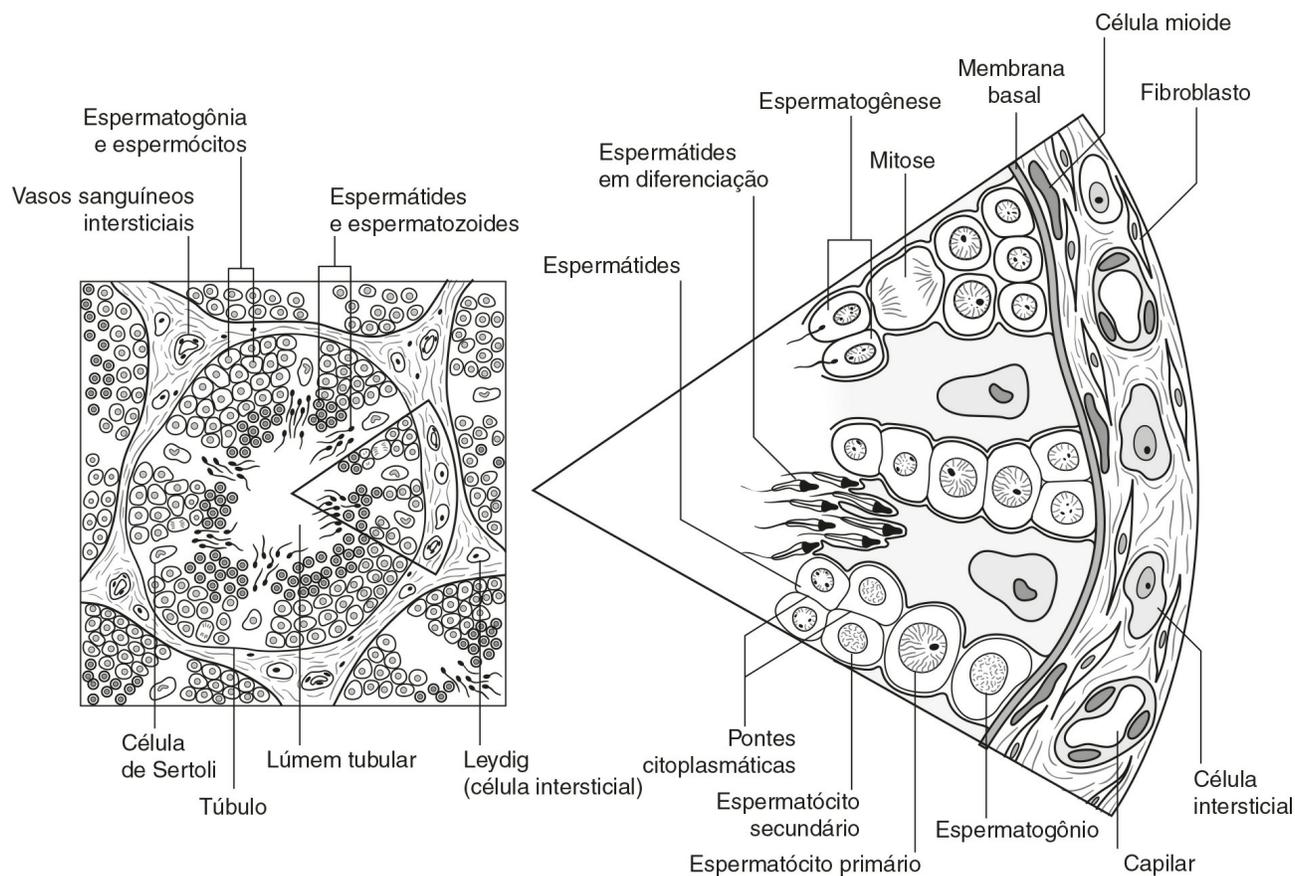


FIGURA 23.1 ■ Os túbulos seminíferos.

Na oitava semana de gestação, o feto humano tem ambos os ductos, mülleriano e wolffiano, com potencial para se desenvolverem em tratos genitais femininos e masculinos respectivamente, diferenciando-se apenas por seus cromossomos sexuais. O cromossomo Y é um poderoso determinante sexual, uma vez que confere masculinidade em tamanha extensão que até mesmo fetos XXXXY são fenotipicamente masculinos ao nascimento (este tópico é discutido em mais detalhes no [Capítulo 21](#)).

A diferenciação sexual masculina normal no útero depende da presença de testosterona e outros hormônios produzidos pelas gônadas embriológicas. As células de Leydig são estimuladas pela gonadotrofina coriônica (hCG) da placenta humana a secretarem testosterona a partir da nona semana de gestação, levando ao desenvolvimento dos ductos wolffiano. As células de Sertoli secretam o hormônio antimülleriano (AMH), que provoca a regressão dos ductos müllerianos e da oogônia, os precursores dos oócitos primários. Na ausência de AMH e testosterona, os ductos müllerianos diferenciam-se na genitália feminina interna. Pequenas concentrações de testosterona são mantidas durante a gestação avançada por meio da secreção do hormônio luteinizante (LH) pela pituitária fetal. A presença de 5α -redutase, e a subsequente produção de di-hidrotestosterona (DHT) a partir da testosterona, é necessária para o desenvolvimento do *sinus* urogenital. A secreção de testosterona pode continuar por muitos meses após o parto antes de diminuir até o estabelecimento da puberdade, quando será novamente essencial para o desenvolvimento sexual.

A secreção de testosterona a partir das células de Leydig obedece o estímulo do LH, que se liga especificamente a receptores de membrana. O hormônio luteinizante ativa a adenilato ciclase resultando na formação do AMPc, o qual liga-se à

proteína quinase e, por sua vez, ativa a enzima 20,22-desmolase, responsável pela conversão de colesterol em pregnenolona (Fig. 22.5, página 438). A síntese de testosterona é concluída por outras quatro enzimas (3 beta-hidroxiesteroide desidrogenase, 17 alfa-hidrolase, 17,20-desmolase e 17 beta-hidroxiesteroide desidrogenase). No órgão-alvo, a testosterona é transportada ao núcleo e a ativação de genes resulta na formação de RNAs mensageiros específicos e proteínas. A testosterona é convertida a seu metabólito ativo DHT pela enzima 5 α -redutase. No adulto, existe uma variação circadiana da secreção de testosterona com um pico cedo pela manhã e o outro por volta das 18 horas. Assim, a coleta de sangue para dosagem de testosterona ideal é por volta das 9 horas. As ações biológicas da testosterona e DHT estão resumidas na Tabela 23.1.

TABELA 23.1 Ações biológicas da testosterona e da di-hidrotestosterona

	Testosterona	Di-hidrotestosterona
Feto	Estímulo wolffiano	Diferenciação da genitália externa Crescimento do pênis
Puberdade	Desenvolvimento musculoesquelético	Crescimento completo de pelos sexuais secundários Diminuição de cabelos temporais
	Término do crescimento de ossos longos	Crescimento da próstata
	Secreção de sebo	Crescimento da vesícula seminal
Adulto	Espermatogênese	Hipertrofia da próstata
	Libido	Calvície no padrão masculino

Controle hipotálamo pituitário da função testicular

O hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH) é secretado pelo hipotálamo de forma pulsátil com picos, aproximadamente, a cada 90 minutos. Este hormônio regula a liberação de LH, o qual é fundamental para a regulação da quantidade e das funções das células de Leydig e, assim, da produção de testosterona. Também leva à liberação do hormônio foliculoestimulante (FSH), o qual estimula a divisão e o crescimento das células de Sertoli, sendo responsável pelo crescimento testicular e pela puberdade. Frequências mais rápidas do pulso de GnRH favorecem a liberação de LH, enquanto pulsos mais lentos, a liberação de FSH. A pulsatilidade da secreção de GnRH é importante na regulação da secreção de gonadotrofinas, uma vez que a exposição contínua resulta na inibição dos receptores de GnRH. A secreção do hormônio luteinizante é também bastante pulsátil, o que se reflete nas concentrações plasmáticas medidas. As concentrações plasmáticas de FSH são menos variáveis, provavelmente como resultado de menor depuração metabólica. Por sua vez, as gonadotrofinas são reguladas por uma série de mecanismos de retroalimentação (Fig. 23.2). Na pituitária anterior, a testosterona inibe a secreção de LH e, em menor extensão, a de FSH. O estradiol também inibe a secreção de gonadotrofinas pela pituitária e, no sexo masculino, é formado por meio do metabolismo de androgênios pela aromatase encontrada no tecido adiposo, na pele, nos rins e no cérebro, além das células de Leydig. Os opioides e a prolactina reduzem a atividade pulsátil do GnRH e, assim, diminuem a secreção de FSH e LH; a prolactina ainda inibe a ação direta das gonadotrofinas nos testículos.

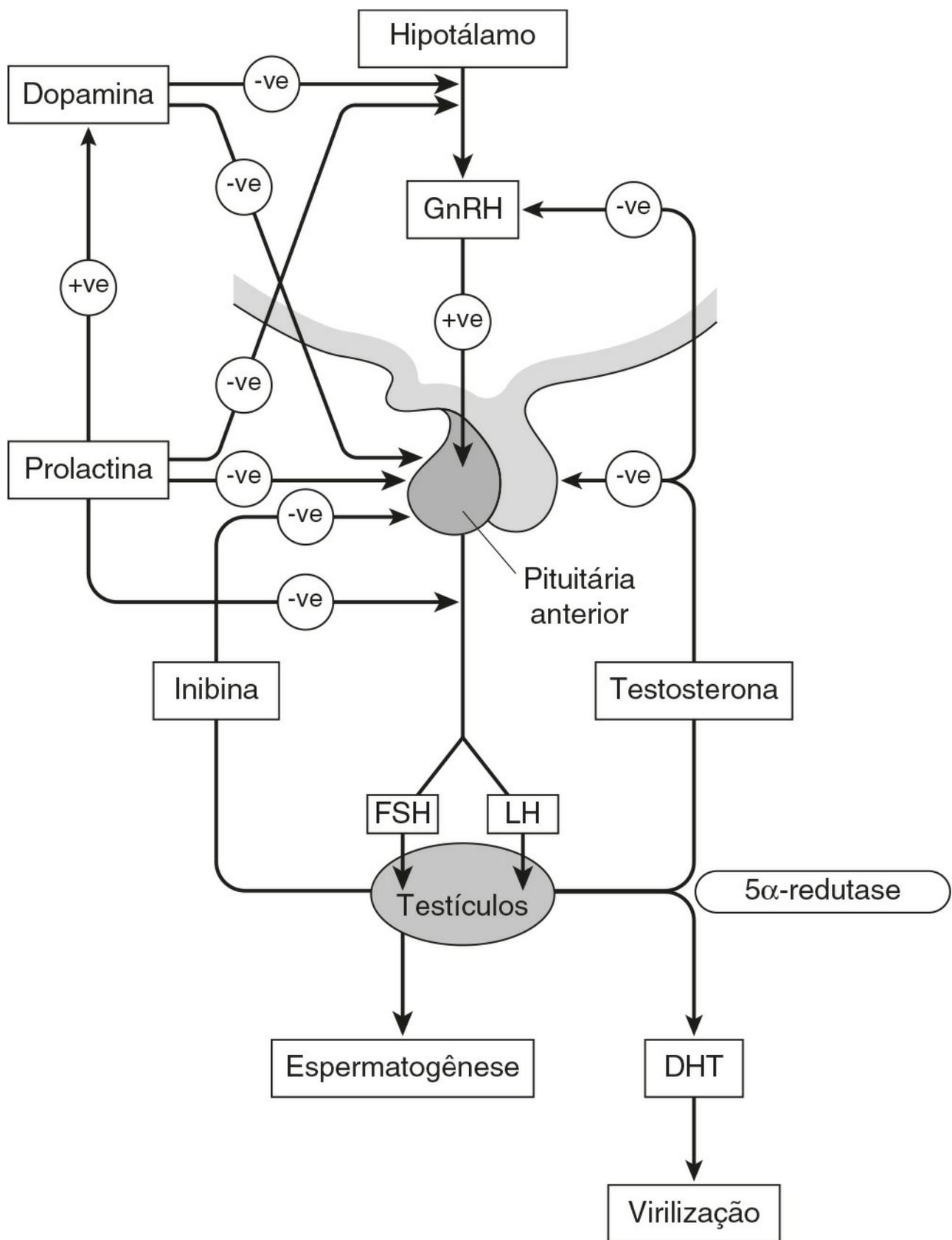


FIGURA 23.2 ■ Controle hipotálamo pituitário da função testicular.

O hormônio foliculoestimulante é também regulado pela inibina B, produzida pelas células de Sertoli. Ela inibe a produção de FSH para regular a espermatogênese. Por outro lado, a activina promove um aumento da ação do FSH nas gônadas, aumentando a espermatogênese. Ambas são secretadas no fluido seminal e acredita-se agirem localmente além da sua ação central na pituitária. A inibina B pode ser usada como marcador para a infertilidade masculina, uma vez que suas concentrações indicam diretamente a função da célula de Sertoli. Ou seja, as concentrações plasmáticas de inibina B são significativamente maiores em homens férteis do que nos inférteis.

A secreção de gonadotrofinas é influenciada por uma série de fatores, como estresse e estado nutricional. Estudos recentes sobre a leptina, um hormônio do tecido adiposo, demonstraram que baixas concentrações desta, bem como a sensibilidade

diminuída, comum em indivíduos obesos, estão associadas à diminuição das concentrações de gonadotrofina e redução da fertilidade. Isto é mediado através de neurônios kisspeptínicos hipotalâmicos e não diretamente por neurônios secretores de GnRH. A kisspeptina é um neuro-hormônio que se acredita ter papel fundamental na puberdade, mas isto ainda necessita ser mais bem esclarecido. Pacientes com mutações no gene da kisspeptina não conseguem concluir a puberdade por conta de um hipogonadismo hipogonadotrófico. Em modelos animais, o tratamento com kisspeptina pode restaurar a pulsatilidade da secreção de GnRH e gonadotrofinas.

Malignidade testicular

O câncer testicular é a malignidade mais comum em homens com idade entre 20 e 39 anos. Histologicamente, costuma ser uma malignidade de células germinativas, sendo um seminoma ou, mais comumente, um teratoma. Em geral, os pacientes apresentam uma massa testicular e, assim, esse câncer torna-se relativamente fácil de se detectar com auto-exame. Este possui uma alta taxa de cura se detectado antes da dispersão metastática. Tem ocorrido muitas campanhas públicas para disseminar estas informações dentre o público jovem masculino.

Aproximadamente 80% dos teratomas produzem hCG ou alfafetoproteína (AFP) (Cap. 42). A gonadotrofina coriônica humana é muito similar ao LH em estrutura. Ela pode estimular o receptor de LH nos testículos, o que resulta, eventualmente, em elevação da secreção de estradiol, levando à ginecomastia. Algumas malignidades testiculares raras, como os tumores das células de Sertoli, podem também secretar estradiol diretamente. A gonadotrofina coriônica humana pode interagir com o eixo hormonal da tireoide como agonista do receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e, assim, provocar hipertireoidismo.

Produtos químicos desreguladores endócrinos

Os desreguladores endócrinos são substâncias ambientais que interferem com os sistemas hormonais normais. Há diversos, como plásticos, produtos químicos, pesticidas e fungicidas. Estes frequentemente podem interagir com receptores de hormônios esteroides e podem agir como andrógenos e antiandrógenos. A exposição pode ser ocupacional, mas também por meio do fornecimento de água, do solo e da alimentação. Pode haver um período entre a exposição e a apresentação clínica, bem como ocorrer efeitos por meio das gerações caso ocorram mutações ou modificações da expressão gênica. Pode ser fundamental o estágio de desenvolvimento físico no qual uma pessoa é exposta. As observações de diminuição da contagem de esperma junto a um aumento nas taxas de câncer testicular através do último século levaram os pesquisadores a questionarem se esses fatores epidemiológicos poderiam ser explicados por causa de desreguladores endócrinos. Em modelos animais, a exposição a ftalatos é significativamente relacionada com a oligospermia. Assim, a evidência epidemiológica sugere que isso pode ser o caso em humanos. Os desreguladores endócrinos também foram relacionados com criptorquidismo, hipospádias, puberdade precoce ou tardia e hiperplasia da próstata. Mais detalhes sobre este tópico estão além do foco deste capítulo, mas o leitor interessado encontrará mais material na seção *Leia mais* a seguir.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TESTICULAR

A análise laboratorial da função testicular pode ser convenientemente dividida entre avaliação da espermatogênese e avaliação da função gonadal.

Análise do sêmen

A análise do sêmen é utilizada tanto para avaliação da fertilidade quanto para o acompanhamento de tratamentos para a subfertilidade masculina. É preciso levar em conta que há uma grande variação interlaboratorial nos resultados, apesar de esta estar sendo reduzida nos últimos anos pelo uso de sistemas automatizados usando eletro-óptica ou análises por computador. Além disso, existe uma importante variação diária na produção de esperma. Frequentemente, é mais útil na prática clínica a real capacidade de fertilização do esperma *in vitro*.

A amostra de sêmen é coletada por meio de masturbação e deve ser preferencialmente analisada dentro de uma hora. Uma análise básica do sêmen mede o número de espermatozoides (por unidade de volume e por ejaculação), motilidade e morfologia. Esses são avaliados de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), atualizados em 2010, apesar de que devemos considerar que os laboratórios desenvolveram individualmente seus próprios intervalos de referência. Os intervalos preconizados pela OMS foram determinados por meio da análise de homens férteis cujas parceiras tornaram-se gestantes dentro do período de um ano de tentativas de concepção. A contagem média de esperma acima de 60 milhões/mL e a

contagem abaixo de 15 milhões/mL são consideradas subfêrteis. Deve haver mais de 39 milhões de espermatozoides em uma ejaculação e o volume de sêmen deve ser de 1,5mL ou mais.

A motilidade é definida como a porcentagem de espermatozoides em movimento e é subdividida nas categorias a seguir:

- Motilidade progressiva (PR): os espermatozoides movem-se ativamente, linear ou em círculos largos, independentemente da velocidade
- Motilidade não progressiva (NP): todos os outros padrões de motilidade, porém sem progressão
- Imotilidade (IM): sem movimento.

Os valores de referência da (OMS) determinam que acima de 40% do esperma deve exibir motilidade PR ou NP e que mais de 32% deve possuir motilidade PR. Pelo menos 5% do esperma deve estar vivo e isso é muito importante em amostras com motilidade PR menor que 40%, sendo conveniente ser avaliado dentro de uma hora após a ejaculação.

A morfologia, que descreve defeitos na aparência do espermatozoide, é avaliada de acordo com padrões morfológicos da OMS. O limite inferior de referência para morfologia normal é de 4%. Poucas amostras têm acima de 25% dos espermatozoides normais.

Outros parâmetros medidos são volume, pH, contagem de células brancas do sangue, anticorpos antiesperma, cor, viscosidade, aglutinação, agregação e tempo até a liquefação. Os intervalos de referência para análise do sêmen são apresentados na [Tabela 23.2](#).

TABELA 23.2 Valores de referência^a para variáveis do sêmen

Variante	Intervalo de referência
Volume	>1,5mL
pH	>7,2
Concentração de esperma	>15×10 ⁶ espermatozoides/mL
Contagem total	>39×10 ⁶ espermatozoides/ejaculação
Motilidade	40% ou mais com motilidade total (PR+NP) 32% ou mais com motilidade PR
Vitalidade	58% ou mais vivos
Células brancas sanguíneas	<1×10 ⁶ células por ejaculação
Frutose	>13μmol/ejaculação

^aClassificação da OMS descrita no texto. PR, motilidade progressiva; NP, motilidade não progressiva

Análise endócrina: o eixo hipotálamo pituitário gonadal

A determinação das concentrações plasmáticas basais de LH e FSH fazem parte da rotina de avaliação do eixo hipotálamo pituitário gonadal. Como o LH e, em menor extensão, o FSH, são secretados de forma pulsátil, uma melhor interpretação dos resultados é possível se as amostras forem coletadas durante um período de tempo. De qualquer modo, na rotina clínica a medida das concentrações plasmáticas basais de LH e FSH, junto e com a testosterona, oferecem a maior parte da informação necessária.

Elevados níveis de LH e FSH na presença de baixas concentrações de testosterona sugerem uma falência testicular primária. Por outro lado, concentrações baixas ou normais de LH e FSH associadas à baixa testosterona sugerem um distúrbio da pituitária. É importante reconhecer que esta última pode ser causada por várias doenças agudas. É raro somente o LH estar elevado na presença de baixa testosterona (síndrome de células de Sertoli) e, ainda, em pacientes com espermatogênese anormal, o FSH pode estar elevado na presença normal de testosterona. Vale lembrar que disfunções gonadal e da pituitária podem coexistir, como no caso da hemocromatose. Nesta situação, as concentrações de LH, FSH e testosterona estão baixas.

O teste de GnRH (Apêndice 23.1i) tem sido utilizado para avaliar a reserva de LH e FSH da pituitária bem como a função hipotálamo pituitária em geral. Atualmente, o uso deste teste é pouco frequente, uma vez que raramente oferece informações além daquelas já fornecidas pelas concentrações basais de LH e FSH.

O teste de estímulo por clomifeno (Apêndice 23.1ii) pode ser usado para avaliar o eixo hipotálamo pituitária acerca da secreção de gonadotrofinas. O clomifeno inibe competitivamente a ligação de androgênio ao hipotálamo e pituitária. A resposta normal é a duplicação de LH e FSH a partir do décimo dia após a administração. No entanto, uma resposta menor não possibilita a distinção entre anormalidades do hipotálamo ou da pituitária.

As concentrações plasmáticas de testosterona apresentam variação ao longo do dia. Alguns estudos sugerem que esta variação chega até 30% entre amostras coletadas às 8 e às 16 horas. Consequentemente, convencionou-se que a concentração de testosterona deve ser determinada por meio de uma amostra coletada antes das 9 horas. A análise das concentrações séricas de testosterona deve levar em conta a globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), pois 50% da testosterona circulante está ligada a ela. Baixas concentrações de testosterona são observadas tanto em doenças testiculares primárias, que indicam

baixa função das células de Leydig, quanto em distúrbios hipotálamo-pituitários que levam à diminuição da secreção de gonadotrofinas. As concentrações elevadas são observadas em pacientes com tumores secretores de gonadotrofina ou androgênio (como tumores de células de Leydig), sendo que, nestes últimos, as concentrações de gonadotrofinas estarão baixas.

O teste de estímulo por hCG (Apêndice 23.1iii) pode ajudar na diferenciação entre uma falência testicular primária e uma deficiência de gonadotrofinas. A falha do aumento da testosterona após administração de hCG sugere uma inadequada função da célula de Leydig. Uma resposta exagerada sugere hipogonadismo secundário. O teste também pode ser útil na confirmação da presença de tecido testicular em casos de criptorquidismo e também em condições em que pode haver disfunções pituitária e testicular combinadas, como por resultado da deposição de ferro na hemocromatose ou na talassemia em tratamento.

HIPOGONADISMO MASCULINO

O hipogonadismo masculino pode ser resultado tanto de uma falência testicular primária, na qual os testículos falham em se desenvolver adequadamente ou são lesados por doença ou manipulação médica, quanto por falência testicular secundária devido a lesões hipotalâmicas ou pituitária (hipogonadismo hipogonadotrófico). Esse último pode resultar de uma doença na pituitária, tanto em seu desenvolvimento quanto adquirida, ou mesmo por falha na secreção hipotalâmica de GnRH. Outras síndromes que resultam em hipogonadismo podem ocorrer pela presença de enzimas defeituosas, nas quais a síntese hormonal é interrompida mesmo com o eixo hipotálamo pituitário testicular intacto.

Características clínicas

Os efeitos fisiológicos da testosterona estão listados na [Tabela 23.1](#). A falência testicular pré-pubertal resulta na ausência da maturação sexual, com persistente genitália infantilizada e ausência de crescimento de pelos pubianos e axilares. O fechamento epifisário tardio leva ao desenvolvimento de hábito eunucoide com envergadura aumentada (mais de 5 centímetros em relação à altura) e aumento da altura inferior do corpo (comprimento púbico-plantar acima de 5 centímetros maior do que o comprimento entre a cabeça e a sínfese púbica). Também está associado ao menor anabolismo e à diminuição no desenvolvimento muscular masculino normal.

A deficiência de andrógeno pós-pubertal é menos evidente e geralmente se manifesta com diminuição da libido, impotência e infertilidade. Pode associar-se à diminuição do crescimento de pelos faciais, púbicos e axilares, bem como à redução da musculatura esquelética. A ginecomastia pode acontecer como resultado do aumento da proporção estradiol:testosterona (a seguir). Apesar da redução do volume testicular, o pênis e a próstata não diminuem, e ereções e orgasmos ainda ocorrem. Contudo, uma vez que a espermatogênese necessita de testosterona, homens com hipogonadismo grave são azoospermicos, mesmo ainda capazes de ejacular.

Hipogonadismo primário

O hipogonadismo primário implica a falência testicular primária e caracteriza-se por baixas concentrações plasmáticas de testosterona e elevado LH e FSH. As causas principais podem ser divididas entre anormalidades genéticas e criptorquidismo. Outras causas compreendem orquite, doenças crônicas, fármacos (como excesso de álcool), quimio e radioterapia e, raramente, traumatismo testicular.

Causas genéticas

Em indivíduos do sexo masculino, a causa mais comum é a síndrome de Klinefelter, que acomete um a cada 500 nascimentos. Foi descrita pela primeira vez em 1942 por Klinefelter, Reifstein e Albright e compreende estatura eunucoide, ginecomastia, testículos reduzidos e infertilidade. É provocada pela não separação dos cromossomos sexuais durante a meiose, sendo o 46XXY a anormalidade resultante mais comum, ocasionalmente. Contudo, são observadas outras formas X ou mosaicismo (p. ex., 48XXXXY/46XY). Todos provocam anormalidades na célula de Leydig, o que resulta em debilidade da secreção de testosterona bem como da função tubular seminífera, com diminuição da secreção de inibina. Outras causas genéticas de hipogonadismo primário são XX masculinos, síndrome de Noonan, disgenese gonadal XY/X0 e deleção parcial ou total do cromossomo Y.

Criptorquidismo

Em 1-2% de neonatos masculinos, os testículos falham em descer bilateralmente da cavidade abdominal e não produzem concentrações adequadas de testosterona. Além disso, há um risco aumentado de malignidade testicular. A cirurgia para

posicionamento dos testículos no escroto, principalmente se realizada na primeira infância, reduz o risco de malignidade tardia e melhora a sobrevivência. Por essa razão, é importante distinguir essa condição de anorquia, na qual ocorre a ausência de testículos em indivíduos masculinos 46XY. A presença ou a ausência de tecido gonadal podem ser avaliadas por meio de ultrassonografia ou ressonância magnética. Se houver tecido testicular funcional, haverá um aumento na testosterona durante o teste de estímulo por hCG.

Hipogonadismo secundário

Este é o hipogonadismo causado por disfunção hipotalâmica ou pituitária, resultando em uma secreção deficiente de gonadotrofinas, o que leva a uma baixa concentração de testosterona. As causas podem ser divididas entre distúrbios congênitos ou adquiridos.

Causas congênitas

A mais comum é a síndrome de Kallmann. Mutações ou deleções no gene *KALI*, codificante da anosmina-1, resultam em uma forma ligada ao X, o que leva a uma migração anormal dos neurônios produtores de GnRH ao hipotálamo e a incapacidade da secreção episódica de GnRH. A síndrome manifesta-se por um desenvolvimento sexual secundário limitado, hábito eunucoide em associação a anosmia e, ocasionalmente, outras anormalidades craniofaciais como fenda labial e palatina.

A hipoplasia adrenal congênita apresenta-se com falência adrenal em associação a uma secreção inadequada de GnRH. É provocada por uma mutação no gene *DAX-1* no cromossomo X. A síndrome do eunuco fértil é uma deficiência seletiva de LH que leva a uma virilização parcial com função normal das células de Sertoli. Esta pode ser tratada com reposição de testosterona ou de hCG.

Mutações homozigóticas dos genes de leptina e seu receptor foram associadas ao hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI) e obesidade grave, como resultado de uma liberação deficiente de GnRH. O hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático também foi associado a mutações nos genes da subunidade β de FSH, da subunidade β de LH, da *PCI* (pró-hormônio convertase 1) e da *GPR54* (parte da via da kisspeptina). Outras causas congênitas raras de hipogonadismo hipogonadotrófico são a síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Laurence-Moon-Biedl. A hemocromatose é outra condição hereditária, às vezes associada ao desenvolvimento de hipogonadismo hipogonadotrófico secundário, apesar da apresentação desta complicação ser frequentemente tardia.

Causas adquiridas

Existem inúmeras condições adquiridas que levam à secreção reduzida de gonadotrofinas ([Quadro 23.1](#)). Estas envolvem excesso de exercício ou perda de peso, estresse físico ou psicológico e doenças sistêmicas. O dano direto ao hipotálamo ou à pituitária, como em casos de traumatismo encefálico, radioterapia, cirurgia, tumores pituitários e distúrbios infiltrantes (p. ex., sarcoidose) também podem ser a causa, somando-se a medicamentos prescritos que provocam hiperprolactinemia ou a fármacos ilícitos, como cocaína, esteroides anabolizantes e opioides.

QUADRO 23.1

Causas adquiridas de hipogonadismo hipogonadotrófico

- Má nutrição e perda de peso
- Exercício em excesso
- Estresse
- Doenças crônicas
- Tumores supraselares
 - Craniofaringiomas
 - Pinealomas
- Doenças destrutivas da pituitária
 - Adenomas pituitários
 - Traumatismo, cirurgia ou radioterapia
 - Síndrome da sela vazia
- Sarcoidose
- Prolactinomas
- Excesso de ferro
 - Frequentes transfusões de sangue, hemocromatose
- Tumores adrenais secretores de estrogênio
- Fármacos

Deficiências da síntese hormonal e de seus receptores

Essas condições levam a uma genitália externa ambígua com um genótipo 46XY. Apresentam-se rudimentares ou ausentes os derivados dos ductos wolffianos (vesículas seminais e ductos deferentes), mas, por causa da presença do AMH, o útero e as trompas de Falópio também não se desenvolvem. Além disso, também pode ocorrer criptorquidismo.

Cinco enzimas são responsáveis pela conversão de colesterol em testosterona, e os defeitos em cada uma dessas já foram anteriormente discutidos (Cap. 21). As concentrações plasmáticas de testosterona são baixas e o estímulo por hCG resulta em elevadas concentrações dos precursores próximos ao bloqueio enzimático. Os defeitos no receptor de andrógeno podem também levar ao hipogonadismo, porém com concentrações normais de testosterona.

Deficiência da 5 α -redutase

A enzima 5 α -redutase converte testosterona em di-hidrotestosterona (DHT). A di-hidrotestosterona é responsável pela masculinização, e concentrações plasmáticas normais são pré-requisito para o completo desenvolvimento de pênis, escroto e próstata. Na deficiência de 5 α -redutase, a genitália externa é ambígua no nascimento, com *sinus* genital, clitoromegalia, escroto bífido, bolsa vaginal cega e testículos inguinais ou labiais. Os derivados dos ductos wolffianos estão presentes uma vez que se desenvolvem sob a influência de testosterona em vez de DHT. A deficiência é provocada por uma mutação no gene tipo 2 da 5 α -redutase, na forma de herança autossômica recessiva.

Na puberdade, alguns pacientes percorrem a virilização com algum crescimento fático, desenvolvimento do *habitus* masculino e da orientação psicossocial e descida dos testículos com ocasional espermatogênese. Isto ocorre tanto pelo resultado de um aumento na secreção de testosterona na puberdade quanto pela conversão de uma fração da testosterona em DHT, caso a deficiência enzimática seja incompleta. Os pacientes podem responder a doses muito elevadas de testosterona ou de DHT (este último pode ser aplicado localmente sobre a forma de creme a 2%, com alguns efeitos benéficos no comprimento do pênis). Caso a virilização peripubertal seja mínima, os pacientes podem ser considerados como femininos inférteis após a remoção dos testículos criptorquídicos.

Síndromes de insensibilidade a androgênios

Estas são provocadas pela ausência ou pela deficiência da proteína receptora de DHT. A forma completa resulta em um fenótipo feminino aparentemente normal com ausência de pelos pubianos e axilares e é transmitida como uma característica recessiva ligada ao X. A administração de testosterona não surte efeito na geração de pelos sexuais secundários. Uma vez que as pacientes frequentemente apresentam orientação sexual feminina, o tratamento envolve a remoção dos testículos criptorquídicos e a subsequente reposição de estrogênio. É possível a atividade sexual feminina, porém as pacientes permanecem inférteis.

Na síndrome da insensibilidade parcial ao androgênio, a apresentação varia de acordo com o grau da deficiência do receptor de DHT. Ela vai desde uma clitoromegalia aparente no fenótipo feminino neonato ao nascimento até a infertilidade em um adulto masculino aparentemente normal. O diagnóstico é confirmado por meio da identificação da mutação do gene do receptor de estrogênio. A conduta para estes pacientes depende da idade na qual foi realizado o diagnóstico, bem como da resposta ao tratamento com testosterona exógena.

Tratamento do hipogonadismo

A reposição de testosterona permanece como o tratamento de escolha. Esta tem sido administrada tradicionalmente por implantes de *pellets* subcutâneos ou por misturas de longa ação de ésteres de testosterona (p. ex., Sustanon®). Este último é administrado por meio de injeção intramuscular profunda a cada 2-4 semanas. Recentemente, têm sido utilizados adesivos apesar de ocorrer problemas relacionados com as diferentes taxas de absorção, o que resulta em uma concentração plasmática de testosterona imprevisível, além de problemas com a adesão e a hipersensibilidade no local de aplicação. Preparações mucoadesivas em gel e bucais estão disponíveis e são amplamente utilizadas. Estas são mais convenientes e resultam em uma concentração plasmática mais precisa. A desvantagem das preparações em gel reside no uso involuntário por mulheres ou crianças. As preparações orais têm sido utilizadas, mas promovem pouca absorção. Uma vez que a próstata e as vesículas seminais são sensíveis ao androgênio, existe risco de estimular o crescimento de um carcinoma prostático e, por isso, as concentrações plasmáticas do antígeno específico da próstata devem ser monitoradas. (Os algoritmos de tratamento são discutidos em mais detalhes no Cap. 21).

A reposição de testosterona não irá promover a fertilidade em caso de falência testicular primária. Apenas no caso de hipogonadismo secundário a infertilidade pode ser tratada. O tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico é feito por meio da administração intramuscular de hCG junto com a gonadotrofina da menopausa humana para prover a necessária atividade do FSH. Isto frequentemente leva a um ejaculado de boa qualidade e pode resultar em concepção mesmo com uma contagem espermática relativamente baixa (1-20 milhões/mL). Há um tratamento alternativo com pequenos pulsos de GnRH liberados

por uma bomba programável que mimetiza a atividade fisiológica pulsátil. Estas são opções para tratamento que não sejam de longo prazo, em parte porque tanto o hCG endógeno quanto exógeno provocam ginecomastia. Quando não houver mais a necessidade pela fertilidade, os pacientes devem encerrar o tratamento com testosterona.

A fertilidade também pode ser alcançada por meio de técnicas de reprodução assistida. No caso da infertilidade masculina, estas envolvem a inseminação intrauterina e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Nesta, os espermatozoides são injetados diretamente em um oócito, e o embrião fertilizado é inserido no útero. A ICSI pode ser apropriada quando houver uma contagem muito baixa e morfologia ou motilidade insuficientes dos espermatozoides. Também pode ser útil quando há uma interrupção da via que liga os testículos à uretra, conforme ocorre após a vasectomia ou na ausência de *vas deferens* em pacientes com fibrose cística. A morfologia anormal dos espermatozoides não parece ter um efeito negativo na formação do blastocisto, e as taxas de nascimento com deficiências não são significativamente diferentes daqueles que conceberam utilizando a fertilização *in vitro* convencional. No entanto, como existem evidências de que ocorre um aumento no número de anormalidades cromossômicas em crianças concebidas por meio da ICSI, ainda persiste a preocupação sobre saúde e fertilidade na maturidade.

As concentrações plasmáticas de testosterona diminuem gradualmente com a idade após a terceira década, como resultado de vários fatores, inclusive a diminuição da liberação do GNRH, o aumento na sensibilidade do *feedback* negativo da testosterona e a responsividade reduzida das células de Leydig. Os sintomas associados à deficiência de testosterona, como tolerância diminuída ao exercício físico e aumento da gordura corporal, interpodem-se às mudanças relativas ao processo natural de envelhecimento. Desse modo, surge a inevitável colocação de que a reposição de testosterona em idosos pode ser benéfica. Os efeitos positivos dessa reposição são o aumento da densidade óssea, o aumento da massa corporal magra, a melhora do perfil lipídico e o estímulo à produção de células vermelhas do sangue. Há uma preocupação de que esta reposição pode estar associada a um aumento no risco do carcinoma de próstata, mas isto ainda não está comprovado.

Apesar da reposição de testosterona ser indicada para pacientes idosos com evidente deficiência de testosterona e sem contraindicações ao tratamento, a abordagem em casos de baixas concentrações limítrofes é controversa. O início do tratamento deve ser precedido por uma avaliação que descarte contraindicações preexistentes, como carcinoma de próstata ou policitemia, seguido de monitoramento regular.

GINECOMASTIA

O desenvolvimento excessivo das glândulas mamárias masculinas com aumento em ambos os tecidos estromal e glandular (ginecomastia) é responsável por, aproximadamente, 70% dos distúrbios mamários masculinos. No indivíduo masculino, o desenvolvimento das mamas pode variar desde um pequeno botão tecidual subareolar até um desenvolvimento mamário com feminilização dos mamilos e maciez característica.

A ginecomastia pode ocorrer durante o período neonatal, quando costuma ser transitória, provocada por uma transferência transplacentária de estrógenos maternos para a corrente sanguínea fetal. Durante a puberdade, um certo grau de ginecomastia ocorre em até 60% dos adolescentes masculinos. Isto pode ser um reflexo do desenvolvimento fisiológico normal tipicamente seguido de regressão espontânea após 12-18 meses.

Causas da ginecomastia

A ginecomastia fisiológica durante a puberdade ocorre, provavelmente, como resultado das mudanças relativas nas concentrações de estradiol e testosterona. No início normal da puberdade, as concentrações de estradiol estão altas em comparação com as de testosterona, e esta elevada proporção estradiol:testosterona pode levar ao desenvolvimento das mamas.

De fato, as causas patológicas são relacionadas invariavelmente com desbalanços entre a síntese e as ações de testosterona e estrógeno e podem ser amplamente divididas entre hipogonadismo, outros distúrbios endócrinos, relacionadas a tumores, doenças sistêmicas ([Quadro 23.2](#)) e fármacos ([Tabela 23.3](#)).

QUADRO 23.2

Causas da ginecomastia

Hipogonadismo

- Primário
 - Castração
 - Orquite
 - Síndrome de Klinefelter
 - Criptorquidismo
- Secundário

- Prolactinoma

Outros distúrbios endócrinos

- Tireotoxicose
- Síndrome de Cushing
- Hiperplasia adrenal congênita
- Insensibilidade androgênica

Tumores

- Testiculares (células de Leydig, células de Sertoli, coriocarcinoma)
- Adrenais (adenoma e carcinoma)
- Carcinoma broncogênico
- Carcinoma hepatocelular
- Outros – gástrico, renal, hematológico

Doenças sistêmicas

- Doença renal crônica
- Falência hepática
- Hemocromatose

TABELA 23.3 Fármacos envolvidos na patogênese da ginecomastia

Fármaco	Mecanismo
Estrógenos	Estímulo direto, inibição da produção de andrógeno
Andrógenos	Aromatizados a estrógenos
Digitálicos	Ligação a receptores de estrógeno
Tetraidrocanabinol	Ligação a receptores de estrógeno
Griseofulvina	Ligação a receptores de estrógeno
Cetoconazol	Aumento na proporção estradiol:testosterona
Espironolactona	Antiandrógeno
Cimetidina	Antiandrógeno
Ciproterona	Antiandrógeno
Metadona	Mecanismo desconhecido
Fenotiazinas	
Reserpina	
Isotianida	

Investigação

Um histórico completo sobre fármacos e um exame físico cuidadoso são essenciais, em particular no caso de testículos, tireoide, fígado e pulmões. Um algoritmo sugerido para a investigação da ginecomastia sintomática é ilustrado na [Figura 23.3](#) e a interpretação dos testes endócrinos, na [Tabela 23.4](#).

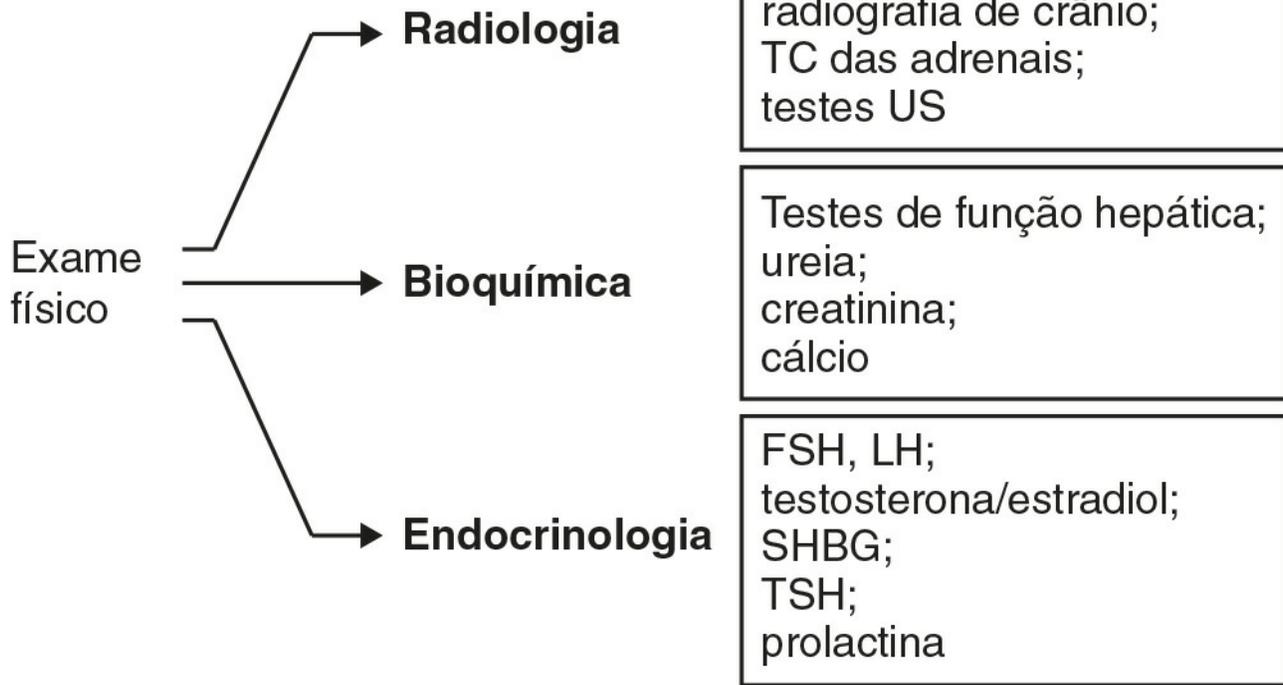


FIGURA 23.3 ■ Investigação da ginecomastia. TC, tomografia computadorizada; US, ultrassonografia.

TABELA 23.4 Interpretação dos testes endócrinos na investigação da ginecomastia (apresentados apenas aqueles cujas mudanças são importantes para o diagnóstico)

Condição	Hormônio						
	Testosterona	LH	FSH	SHBG	Estradiol	TSH	hCG
Falência testicular primária	↓	↑	↑				
Falência testicular secundária	↓	↓	↓				
Tumor primário secretor de estrógeno	↓	↓			↑		
Tumor secretor de hCG		↑ ^a			↑		↑
Doença crônica no fígado	↓	↓	↓	↑			
Tireotoxicose	↑	↑	↑	↑		↓	

^aDepende da especificidade do ensaio para LH; ensaios modernos possuem pouca reatividade cruzada com hCG.

IMPOTÊNCIA

A impotência erétil é definida como a incapacidade de alcançar e manter a ereção peniana de qualidade suficiente para a penetração. Na prática, a causa física mais comum da impotência é o diabetes: aproximadamente 50% dos indivíduos masculinos diabéticos vão se tornar impotentes após os 50 anos de idade. Neuropatias autonômicas, bem como a insuficiência vascular, podem contribuir para este quadro. As causas endócrinas são hipogonadismo (primário ou secundário), hiperprolactinemia e doença da tireoide. Outras causas estão resumidas no [Quadro 23.3](#).

QUADRO 23.3

Causas da impotência erétil

- Diabetes melito
- Psicogênica
 - Depressão
 - Ansiedade
- Endócrina
 - Hiperprolactinemia
 - Doença na tireoide (hiper e hipotireoidismo)
 - Hipogonadismo
- Doença de Peyronie
- Uso abusivo de álcool
- Dano na medula espinal (neurogênico)
 - Esclerose múltipla
 - Cirurgia

- Traumatismo
- Doença vascular
- Doença sistêmica crônica
 - Doença renal crônica
 - Malignidade disseminada
 - Doença hepática
- Fármacos –Box 23.4

Sugere-se uma etiologia psicogênica quando há um histórico de ereções matinais ou durante o sono, bem como ereção completa durante masturbação ou com outros parceiros. O tratamento com alguns tipos de fármacos pode resultar impotência, resumidos no [Quadro 23.4](#).

QUADRO 23.4

Substâncias que provocam impotência erétil

- Estrógeno
- Ciproterona
- Antagonistas de dopamina
- Cimetidina
- Espironolactona
- Álcool
- Tabagismo
- Guanetidina
- Metildopa
- Clonidina
- Diuréticos tiazídicos
- β -bloqueadores
- Disopiramida

Investigação

O histórico inicial e o exame físico são de grande importância. A diminuição na frequência de barbear, a libido reduzida, testículos pequenos e regressão ou ausência de características sexuais secundárias sugerem hipogonadismo. Tumores testiculares podem ser palpáveis, e a avaliação do campo visual e imagens do cérebro e crânio devem ser realizadas caso exista a possibilidade de um tumor na pituitária. Os exames neurológico e cardiovascular completos são essenciais. As investigações bioquímicas relevantes estão listadas no [Quadro 23.5](#).

Anteriormente, as opções de tratamento eram invasivas e, portanto, era necessária uma extensa investigação para que se justificassem. Após uma significativa melhora das opções de tratamento nas últimas duas décadas, devido principalmente à disponibilidade de inibidores da fosfodiesterase (PDE) 5, as extensas avaliações das causas vasculares e neurológicas ([Quadro 23.5](#)) estão agora restritas a um pequeno grupo de pacientes.

QUADRO 23.5

Investigação da impotência erétil

Testes bioquímicos

- Glicose e lipídios séricos
- Função renal
- Testosterona
- Função tireoideana
- LH e FSH
- Prolactina
- Outros clinicamente indicados
- Testes para causas vasculares
- Ultrassonografia duplex
- Teste da papaverina
- Arteriografia pudenda
- Teste de tumescência noturna
- Índice pênis braquial

Testes para causas neurogênicas

- Potencial evocado pudendo
- Biotesiometria

Por exemplo, a pressão arterial sanguínea do pênis pode ser investigada. A pressão sistólica peniana é aferida por meio de um estetoscópio Doppler e registrada como uma proporção com relação à pressão da artéria braquial. Pequenas razões

peniana:braquial (menores que 0,6) sugerem uma causa arterial para a impotência. Registros contínuos da pressão arterial podem ser adquiridos utilizando um pequeno medidor na base do pênis, ligado a um transdutor. Caso o suprimento arterial estiver debilitado, os registros apresentarão pulsos de pequena amplitude com ondas em formatos anormais.

Homens normais têm ereções noturnas durante o sono REM e sua ausência sugere uma causa orgânica para impotência. O teste do tumescimento noturno é adequadamente realizado em um laboratório de sono e deve ser repetido por 3 ou mais ocasiões, a fim de maximizar a precisão diagnóstica. Outras técnicas são a arteriografia pudental e a ultrassonografia duplex, porém uma discussão detalhada destas está além do foco deste livro.

As técnicas para a investigação das causas neurológicas são biotesiometria, a qual consiste em um teste simples da função sensorial ou aferente. Uma sonda eletromagnética é alocada na pele do pênis em vários sítios e a intensidade de vibração aumenta até ser percebida pelo paciente. O grau de vibração necessário para percepção pode ser comparado com outras partes do corpo do paciente.

Tratamento da impotência erétil

As opções para o tratamento da impotência erétil são a terapia oral sob a forma de inibidores da PDE-5 (sildenafil, vardenafila e tadalafila), alprostadil intrauretral, injeção intracavernosa vasodilatadores, equipamentos a vácuo e cirurgia (derivações e implantes).

O advento dos inibidores da PDE-5 simplificou enormemente o tratamento da impotência. Os agentes disponíveis têm eficácia similar, com a sildenafil e a vardenafila, apresentando perfis farmacocinéticos parecidos, e a tadalafila com uma maior duração da ação. Os inibidores da fosfodiesterase-5 devem ser evitados em pacientes que utilizam (ou devem utilizar) nitratos, devido à potencialização do seu efeito hipotensivo.

A injeção intracavernosa de agentes vasodilatadores, como o alprostadil e a papaverina, bem como o alprostadil intrauretral, podem ser úteis como opção de tratamento de segunda linha, sendo a dor local no pênis o principal fator limitante deste último. A autoinjeção pode resultar em ereções bem-sucedidas nos pacientes sem causa vascular de impotência. Os métodos de injeção necessitam ser adequadamente instruídos e não devem ser utilizados mais de uma vez por semana, para que o risco de efeitos colaterais potenciais seja diminuído, como fibrose corporal e priapismo.

Resultados variáveis foram observados com dispositivos a vácuo, os quais atuam através do aumento do fluxo corporal sanguíneo e são utilizados em associação ao anel peniano. As próteses penianas, tanto semirrígidas ou bastões maleáveis inseridos no corpo quanto dispositivos prostéticos autoinfláveis, têm sido utilizadas com diferentes graus de sucesso. As falhas mecânicas, a necessidade de inflar a partir de um reservatório interno de fluido e as listas de espera para os procedimentos no Reino Unido resultaram em uma diminuição do uso destas opções de tratamento.

Leitura complementar

Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ et al. Genetic causes of human reproductive disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2447–54.

Revisão abrangente sobre distúrbios genéticos que podem levar a doenças reprodutivas.

American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem – 2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:77–95. <https://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/sexdysguid.pdf> [Accessed October 2013].

Abordagem bem estruturada sobre a disfunção sexual masculina.

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536–59.

Atualização útil baseada em evidências de diretrizes para a investigação e a conduta das síndromes de deficiências de andrógenos.

Brinkmann A, Jenster G, Ris-Stalpers C et al. Molecular basis of androgen insensitivity. *Steroids* 1996;61:172–5.

Detalhes em fisiologia molecular relevantes para a insensibilidade androgênica.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC et al. Endocrinedisrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30:293–342.

Uma abrangente revisão sobre fármacos que provocam desorganização endócrina e seus efeitos sobre a função reprodutiva masculina e feminina. Em termos masculinos, baseia-se em estudos animais e dados epidemiológicos e revisa as potenciais ações prejudiciais de dioxinas, ftalatos e vários outros desorganizadores da espermatogênese e do desenvolvimento fetal urogenital, além de câncer testicular de células germinativas.

Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *Can Med Assoc J* 2004;170:1429–37.

Explora o conhecimento atual na avaliação e tratamento da disfunção erétil.

Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS et al. editors. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.

Uma abrangente revisão da endocrinologia reprodutiva masculina.

Ostler H. Sexual differentiation. *Semin Reprod Med* 2000;18:41–9.

Auxilia no entendimento dos fatores em curso durante a diferenciação sexual.

Qaseem A, Snow V, Denberg TD et al. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2009;151:639–49.

Uma revisão atualizada da literatura sobre a investigação e o tratamento da DE, com uma sensível discussão baseada em evidências sobre os algoritmos de investigação mais apropriados e os tratamentos em uso.

Sultan C, Lumbroso S, Paris FI. Disorders of androgen action. *Semin Reprod Med* 2002;20:217–28.

Este artigo auxilia o entendimento de como a ação desordenada de andrógenos pode se manifestar clinicamente.

Whitehead S, Miell J. Clinical endocrinology. Banbury: Scion; 2013.

Um texto útil e de fácil leitura com foco na ciência básica e na aplicação clínica. É um capítulo útil em distúrbios da função gonadal com abordagem em estudos de caso para investigação e manejo.

World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 5th ed 2010. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789> [Acesso em outubro de 2013].

Um volume útil que busca a padronização de testes e investigações de uso comum em todo o mundo.

APÊNDICE 23.1: PROTOCOLOS PARA INVESTIGAÇÕES ENDÓCRINAS

(i) Teste do estímulo do hormônio liberador de gonadotrofina

Durante a investigação da deficiência de gonadotrofina, a avaliação das respostas ao GnRH exógeno pode ser útil. Não há a necessidade do paciente permanecer em jejum a menos que o teste seja combinado com uma avaliação das respostas de hormônios da pituitária anterior à hipoglicemia induzida por insulina.

O hormônio de liberação de gonadotrofinas (100 µg) é administrado de modo intravenoso no tempo zero e as amostras são coletadas em 0, 20 e 60 minutos. Normalmente, as concentrações de LH e FSH aumentam, apesar do grau de elevação ser dependente do método usado para a dosagem. O pico de resposta pode ser observado tanto em 20 quanto em 60 minutos.

A interpretação do teste de GnRH baseia-se enormemente nos valores basais. Em um paciente com puberdade tardia, uma resposta normal ou uma resposta na qual o pico de LH é maior do que o de FSH sugerem que o paciente está prestes a entrar na puberdade. A resposta ao GnRH deve ser suprimida por doenças que possam intervir nesse sistema.

Referências

Besser GM, Ross RJM. Are hypothalamic releasing hormones useful in the diagnosis of endocrine disorders? In: Edwards IR, Lincoln CRW, editors. Recent advances in endocrinology and metabolism. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989, pp. 135–158.

(ii) Teste do clomifeno

O teste do clomifeno pode ser útil para distinguir a deficiência de gonadotrofina de hipogonadismo relacionado com o peso e a puberdade tardia idiopática. Os efeitos colaterais são distúrbios visuais sintomas de deficiência de estrogênio e depressão que podem ser graves o suficiente para provocar a descontinuação do teste.

O clomifeno (50 mg) é administrado diariamente por 5 dias. O LH e o FSH séricos são dosados nos dias 0 e 7. Além disso, em indivíduos femininos, a concentração de progesterona é medida no dia 21 para confirmar a ovulação. Em uma resposta normal, as concentrações de LH e FSH aumentam acima dos intervalos de referência ou o dobro dos valores basais. A ausência de uma resposta sugere a deficiência de gonadotrofina devido a uma doença pituitária ou hipotalâmica. Pacientes com anorexia nervosa podem não apresentar a resposta. Crianças pré-púberes não apresentam resposta e crianças no início da puberdade podem demonstrar uma redução na gonadotrofina durante o teste.

Referência

Andersen DC, Marshall JC, Young JL et al. Stimulation tests of pituitary–Leydig cell function in normal male subjects and hypogonadal men. *Clinical Endocrinology* 1972; 1:127–40.

(iii) Teste do estímulo da gonadotrofina coriônica humana

No diagnóstico diferencial do hipogonadismo masculino, o teste de estímulo com hCG pode ser útil. Não há nenhuma precaução específica e o teste não precisa ser realizado em jejum.

A gonadotrofina coriônica humana é injetada de modo intramuscular em uma dose de 2.000UI nos dias 0 e 2. Já a testosterona sérica é dosada nos dias 0, 2 e 4. Define-se uma resposta normal como um aumento na testosterona sérica ainda dentro dos valores de referência. A falha de qualquer aumento na testosterona sugere a ausência de tecido testicular funcional. Caso os testículos não estejam palpáveis no escroto ou nos canais inguinais, um aumento na testosterona sugere a presença de testículos intra-abdominais. Em caso de deficiência de gonadotrofina com testículos normais, as pequenas concentrações basais de testosterona devem triplicar após administração de hCG.

Referências

Andersen DC, Marshall JC, Young JL et al. Stimulation tests of pituitary–Leydig cell function in normal male subjects and hypogonadal men. *Clinical Endocrinology* 1972; 1:127–40.

Doenças metabólicas hereditárias

Fiona Carragher • Mike Champion

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FISIOPATOLOGIA

- Apresentação neonatal
- Apresentação ao desmame
- Apresentação no final da infância
- Apresentação na puberdade
- Apresentação durante a idade adulta
- Apresentação durante a gravidez
- Apresentação pós-parto

TRIAGEM PARA RECÉM-NASCIDOS

HERANÇA

- Herança autossômica recessiva
- Herança autossômica dominante
- Herança ligada ao X
- Herança mitocondrial

ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS

- Investigações laboratoriais essenciais
- Investigações de segunda linha
- Testes funcionais e de carga
- Investigações confirmatórias

DIAGNÓSTICO PRÉ NATAL

CONDUTA

- Estratégias para substituir a falta de um metabólito
- Inibidores da quebra do metabólito
- Terapia de reposição enzimática
- Transplante de órgão
- Terapia gênica
- Outras terapias moleculares
- Estratégias para reduzir a formação de metabólitos tóxicos
- Bloqueio do sítio de ação de metabólitos tóxicos
- Estratégias para remover substâncias tóxicas
- Tratamentos adicionais
- Depleção de substrato

INTRODUÇÃO

Doenças metabólicas hereditárias (DMH), também conhecidas como erros inatos do metabolismo, são mutações herdadas que resultam na alteração de função de determinadas proteínas. A maioria das DMH é monogênica e as proteínas mutantes, em geral, são enzimas, mas podem atingir proteínas estruturais, receptores, hormônios ou proteínas de transporte. Apesar de serem herdadas, nem todas DMH estão presentes no período neonatal: algumas aparecem mais tarde na infância ou até na vida adulta.

Doenças metabólicas hereditárias são individualmente raras. As que aparecem na infância, as mais comuns como fenilcetonúria (em inglês, *phenylketonuria* – PKU) e a deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (em inglês, *medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency* – MCADD), têm incidência de 1 em cada 10.000. No entanto, coletivamente, as DMH que ocorrem na infância têm incidência de 1 em cada 750 nascidos vivos, embora o dado real ainda seja desconhecido, pois nenhum programa de triagem neonatal é abrangente, e os existentes não são capazes de diagnosticá-las. Muitos diagnósticos estão sendo realizados com o avanço das técnicas empregadas, como a espectrometria de massa em tandem, e pelo aumento da consciência desses distúrbios pelos clínicos. Da mesma maneira, as opções terapêuticas continuam expandindo, o que aumenta a pressão para detectar os casos em uma fase anterior. É importante notar que a melhora do tratamento conduz a maior sobrevida, que, por sua vez, pode apresentar novos desafios clínicos, como gestão de uma gravidez em uma mãe afetada. Alterar a história natural de uma condição pode revelar complicações a longo prazo desconhecidas anteriormente.

Se a DMH manifesta-se na vida adulta (p. ex. hipercolesterolemia familiar, hemocromatose genética), pelo menos 1 em cada 100 indivíduos apresentam essas condições. Se as alterações como as hemoglobinopatias estão inclusas (Cap. 28), a prevalência é ainda maior.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FISIOPATOLOGIA

Doenças metabólicas hereditárias podem aparecer em qualquer idade. No entanto, há períodos em que o aparecimento é mais comum, tanto pelo fato de o indivíduo ter de sobreviver bioquimicamente sem o apoio da placenta da mãe quanto por estresses metabólicos adicionais naquele momento particular.

Apresentação neonatal

Muitas DMH estão presentes no período neonatal. Elas podem ser classificadas em quatro grandes categorias: problemas de síntese e degradação de moléculas complexas; intoxicações; deficiência de estado energético; e distúrbios convulsivos.

Defeitos de síntese e degradação

Muitos complexos moleculares são de comunicação integral de célula para célula e ordenados dentro do padrão de desenvolvimento embrionário. Falhas na formação desses complexos moleculares, por consequência, resultam em uma embriogênese desordenada, apresentando uma dismorfia neonatal ao nascimento. Um exemplo é a síndrome de Zellweger, o mais grave dos distúrbios de biogênese peroxissomais. Neonatos afetados apresentam aparência típica, com fontanela ampla, testa proeminente, palato em ogiva, hipotonia, nariz achatado, hepatomegalia e epicanto, particularmente nos joelhos e ombros, sobre raios X. A principal alteração peroxissomal encontra-se nos genes PEX, os quais codificam as proteínas peroxinas. Este grupo de doença é diagnosticado por análises da cadeia longa de ácidos graxos (AGCML), os quais estão elevados no plasma, devido ao bloqueio de sua oxidação, um processo peroxissomal. O tratamento é sintomático e de suporte; não há cura.

A síndrome Smith-Lemli-Opitz é outro exemplo de um distúrbio sintético. Este é um resultado de um déficit da última enzima da via da biossíntese do colesterol, a Δ^7 -reductase. A produção do colesterol, um dos componentes essenciais da membrana celular, é reduzida com a elevação acentuada de seu precursor 7-di-hidrocolesterol (7-DHC) nos fluidos corporais e tecidos. As características dismórficas incluem narinas antevertidas, implantação baixa das orelhas, micrognatismo, ptose e microcefalia. Outras características incluem sindactilia dos segundo e terceiro dedos, presentes em 98% dos pacientes, anomalia renal e genital, dificuldades de aprendizado, atraso no crescimento e alterações comportamentais. Substituição na dieta de colesterol e o tratamento com estatinas têm sido utilizados com o objetivo de inibir a síntese de colesterol e reduzir a acumulação de 7-DHC; no entanto, sem resultados convincentes, o que poderia ser devido ao fato de o fenótipo ser

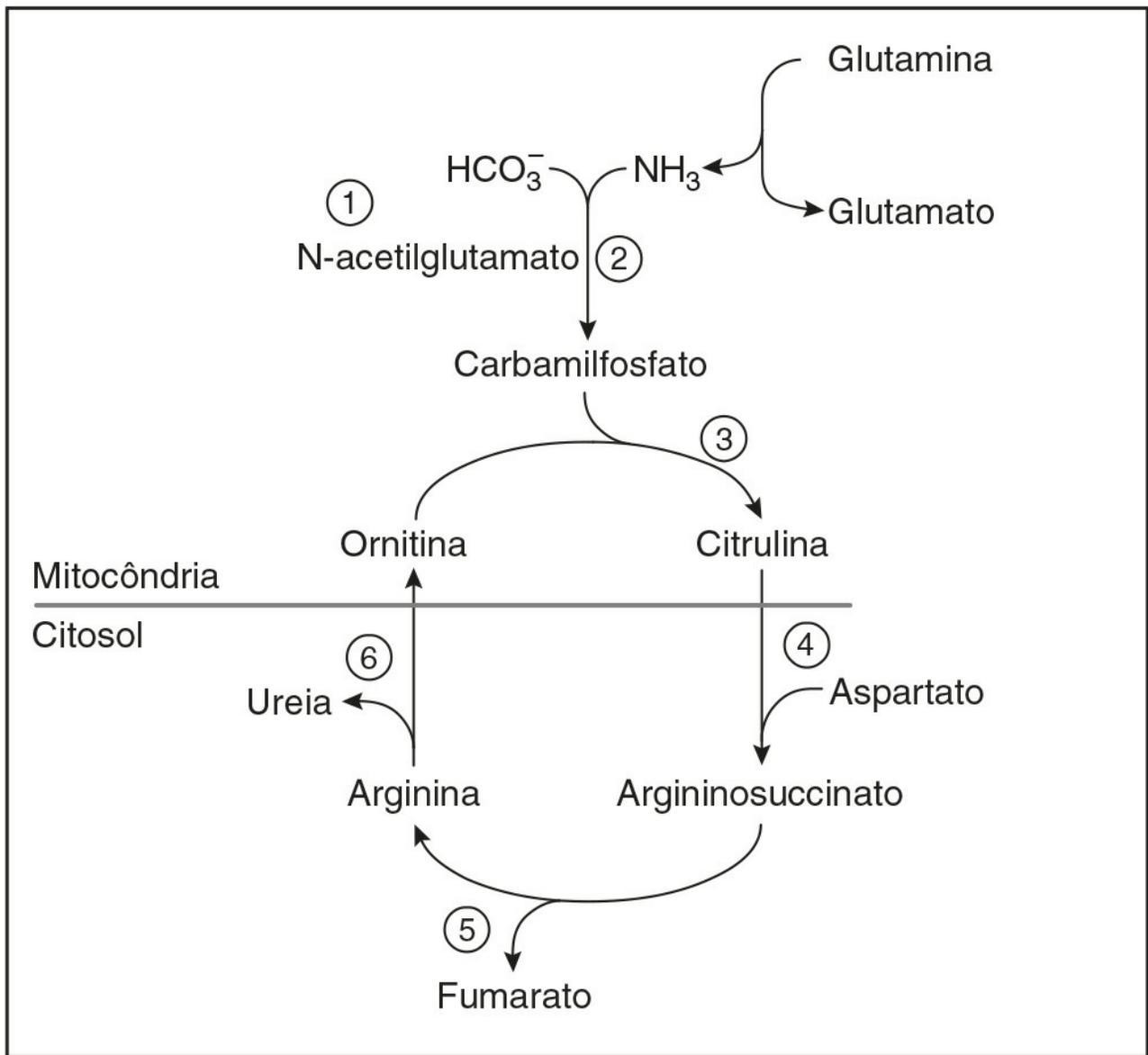
determinado pela disponibilidade do colesterol uterino.

Problemas com a quebra de moléculas complexas resultam em doenças de armazenamento. Estas tendem a não se manifestar no momento do nascimento, mas tornam-se aparentes com o acúmulo da substância armazenada em excesso, afetando a sua estrutura e função. Por exemplo, crianças afetadas com a síndrome de Huler (mucopolissacaridose tipo I, MPSI) tem aparência normal ao nascer, mas há o acúmulo gradual, ao longo do tempo, de glicosaminoglicanas concernindo as suas características de opacificação da córnea, organomegalia e disostose múltipla (distorção da arquitetura óssea normal secundária ao material armazenado) que são típicas da síndrome. De qualquer modo, a principal preocupação dos pais é com relação ao atraso do desenvolvimento, mais que as características faciais, o que costuma levar esses pacientes ao atendimento médico. Doenças de armazenamento, com dismorfias e organomegalias, muitas vezes estão presentes no primeiro mês de vida e incluem a doença de armazenamento de ácido siálico infantil e gangliosidose infantil, GM1.

Intoxicação

Intoxicação é a apresentação clássica de doenças metabólicas hereditárias. Um período normal após o nascimento é acompanhado por uma anormalidade clínica crescente, devido ao acúmulo do bloqueio enzimático crescente de um ou mais metabólitos tóxicos. Antes do nascimento, esses metabólitos são barrados pela placenta. Em geral, as características clínicas são desenvolvidas entre 48 a 72 horas após o nascimento, mas podem-se manifestar mais tardiamente. Fenilcetonúria (deficiência da fenilalanina hidroxilase) é causada por uma intoxicação, mas os primeiros sinais da doença, em geral, não aparecem até 6 a 12 meses após o nascimento, quando o desenvolvimento motor acontece. Fenilcetonúria (PKU) é um exemplo de outras duas características de doenças metabólicas hereditárias que afetam enzimas: acumulação do substrato da enzima defeituosa, que pode levar ao aumento do metabolismo por via alternativa, geralmente menor, por uma via de ação das massas (a fenilalanina é convertida por trasaminação para fenilpiruvato e fenilcetonas); e deficiência do produto normal da enzima (neste caso, tirosina). Ambas podem contribuir para o quadro clínico.

Defeitos típicos no ciclo da ureia estão presentes nos primeiros dias de vida em encefalopatias. Como alimentos lácteos são estáveis, o bloqueio na conversão de resíduos de nitrogênio, derivados dos grupos amina dos aminoácidos, a ureia produz hiperamonemia e aumenta a formação de glutamina. A amônia interfere na neurotransmissão, causando aumento de astrócitos e glutamina, aumentando o risco de edema cerebral, devido à carga osmótica, uma vez que se acumula no cérebro. Além disso, a amônia é um estimulante respiratório, agindo sobre o centro respiratório no tronco cerebral, produzindo uma alcalose respiratória, que é um achado raro em recém-nascidos doentes. O diagnóstico baseia-se na medição da concentração plasmática de amoníaco em conjunto com aminoácidos plasmáticos e ácido orótico urinário para determinar a localização do bloqueio (Fig. 24.1). O tratamento imediato depende da tentativa de aumentar a eliminação de amoníaco por suplementação de arginina, geralmente um aminoácido não essencial, sintetizado no ciclo da ureia, o que o torna um aminoácido essencial em muitos dos defeitos do ciclo da ureia. Baixa arginina também contribui para reduzir a neurotoxicidade pela síntese de óxido nítrico e creatina.



Enzima	Distúrbio	Aminoácidos	Ácido orótico
1 N-acetilglutamato sintetase (NAGS)	Deficiência de NAGS	↑ glutamina	Normal
2 Carbamilfosfatase sintetase (CPS)	Deficiência de CPS	↑ glutamina ↓ arginina	Normal
3 Ornitina transcarbamilase (OTC)	Deficiência de OTC	↑ glutamina ↓ arginina	↑↑
4 Argininosuccinato sintetase	Citrulinemia	↑↑ citrulina ↓ arginina	↑
5 Argininosuccinato liase	Argininosuccinato acidúria	↑ citrulina ↑↑ ácido argininosuccinato ↓ arginina	↑
6 Argininase	Hiperargininemia	↑ arginina	↑

FIGURA 24.1 ■ O ciclo da ureia. Os números referem-se à lista de enzimas presentes na tabela, às deficiências que causam alterações nas concentrações de aminoácidos no plasma e ao aumento da excreção urinária de ácido orótico, como indicado.

A galactosemia (galactose 1-fosfato uridiltransferase) apresenta-se geralmente um pouco mais tarde, no final da primeira semana de vida, com icterícia devido à bilirrubinemia conjugada, hepatomegalia, coagulopatia, catarata tipo “gota de petróleo”. O diagnóstico é feito por meio da medição da atividade de enzimas nos glóbulos vermelhos. A patogênese exata não está totalmente elucidada, mas a restrição de galactose e lactose (um dissacarídeo de glicose e galactose) é eficaz em reverter a toxicidade hepática. No entanto, a dieta não impede todos os efeitos adversos da doença, e é evidente que a produção endógena de galactose é significativa. Tal como acontece com muitas DMH, algumas crianças apresentam sintomas mais tarde que o período neonatal, com os efeitos renais da galactosemia; ou seja, tubulopatia proximal e raquitismo, em vez das consequências hepáticas. Uma diferença similar na apresentação é observada na tirosinemia tipo 1, com um traço hepatotóxico inicial não característico da galactosemia e uma posterior presença de tipo Fanconi devido à nefrotoxicidade. O marcador de diagnóstico na tirosinemia tipo 1 é a detecção de succinilacetona na análise de ácidos orgânicos.

Distúrbios por deficiência energética

Distúrbios por deficiência energética é o resultado de qualquer bloqueio fundamental na produção de energia, como visto na acidose láctica congênita, ou uma falha da produção de energia adequada na ausência de uma fonte de alimento regular. A acidose láctica congênita tem um número de causas ([Quadro 24.1](#)), com um diagnóstico definitivo sendo realizado apenas em metade dos pacientes. As características clínicas manifestam-se cedo, mas os problemas significativos devido à descompensação metabólica podem levar mais tempo para se manifestar, em comparação com intoxicações.

QUADRO 24.1

Algumas doenças metabólicas hereditárias causadas por acidose láctea

Acidose láctea primária

- Distúrbio na cadeia respiratória
- Deficiência na piruvato desidrogenase
- Distúrbios de gliconeogênese (p. ex., deficiência de frutose 1,6-bisfosfatase)

Acidose láctea secundária

- Acidemias orgânicas
- Distúrbios no ciclo da ureia
- Distúrbios na oxidação de ácidos graxos
- Doença do armazenamento de glicogênio tipo I

A chave do diagnóstico é a elevada concentração de lactato no plasma, mas, na prática, a hiperlactatemia secundária (devido, por exemplo, à hipóxia, hipovolemia, hipotensão etc.) é mais comum. A pista para o diagnóstico diferencial é a ausência de cetonas nas alterações secundárias. Alterações espúrias podem resultar do apertar o braço para pulsão venosa. Uma amostra de fluxo sanguíneo limpo é necessária, mas, se não for possível, a amostra sanguínea deve ser obtida de outro modo. Outra evidência pode ser adquirida a partir de medição do lactato no líquido cefalorraquidiano (LCR), que reflete lactato cerebral ao longo do dia nesse momento específico. Elevações secundárias do lactato no LCR são vistas em infecções primárias do cérebro, tais como encefalite e meningite, seguidas de convulsões.

Em certos distúrbios, a deficiência de energia só se torna aparente quando a alimentação é interrompida. Recém-nascidos com distúrbios de oxidação de ácidos graxos permanecem assintomáticos, enquanto alimentados, mas podem desenvolver hipoglicemia hipocetótica durante infecções intercorrentes ou jejum prolongado. O defeito mais comum de oxidação de ácidos graxos, MCADD, geralmente se manifesta muito mais tarde, em torno de um 1 de idade, mas um subgrupo apresenta os sintomas nos primeiros dias de vida, quando sua alimentação já está estabelecida, mais comumente quando são amamentados. Os estoques de glicogênio neonatais são esgotados mais rapidamente em crianças mais velhas e adultas, exigindo a mobilização de reservas de gordura para obter energia. Os ácidos graxos não podem ser diretamente utilizados pelo cérebro, requerendo a conversão no fígado em cetonas. A falha em produzir cetonas resulta em encefalopatia com uma combinação de hipoglicemia e a acumulação de acilcarnitinas. Clinicamente, é evidente que a hipoglicemia é uma característica tardia: o tratamento, seja com polímero de glicose oral ou 10% dextrose intravenosa, deve ser iniciado antes que ela ocorra.

Distúrbios convulsivos

Doenças metabólicas hereditárias raramente são a causa de convulsões neonatais em comparação com asfixia durante o parto e infecções, e geralmente são características tardias, não específicas de bloqueio no metabolismo intermediário. Há, no entanto, um número de crianças que geralmente apresentam convulsões nesse momento que não são detectadas em investigações de rotina e, por isso, precisam ser especificamente excluídas se não houver outra causa aparente ([Tabela 24.1](#)).

As convulsões poder estar presentes no período pré-natal, mas poderiam ter sido interpretadas como um aumento da agitação fetal. Algumas mães percebem a natureza rítmica desses movimentos.

TABELA 24.1 Doenças metabólicas hereditárias presentes com convulsão neonatal e suas investigações diagnósticas

Distúrbio	Investigação
Deficiência biotinidase	Biotinidase plasmática Ácidos orgânicos na urina
Hiperglicinemia não cetótica (NKH)	Razão CFS: glicina plasmática
Deficiência da 3-fosfoglicerato desidrogenase	Serina CFS
Deficiência piridoxina 5' fosfato oxidase	Neurotransmissores no CFS Ácidos orgânicos na urina Teste para piridoxal fosfato Genotipagem PNPO
Convulsões dependentes de piridoxina	Teste de piridoxina Semialdeído α -aminoadípico plasmático Genotipagem de antiquitina
Distúrbios de purinas	Estudos de purinas urinárias
Deficiência do cofator sulfito oxidase/molibdênio	Teste Dip-stick para sulfito na urina fresca Estudos de purinas urinárias
Distúrbios peroxissomais	Ácidos graxos de cadeia longa plasmáticos

Apresentação ao desmame

O desmame é um momento em que os componentes de uma nova dieta podem ser encontrados, e se qualquer uma de suas vias metabólicas for bloqueada, as características clínicas podem-se desenvolver. O desmame pode também resultar em maior consumo do substrato cujo metabolismo está comprometido; por exemplo, proteína. Se a via metabólica pertinente for incapaz de lidar com o aumento da carga, o limite para o desenvolvimento do quadro clínico pode ser violado. Um exemplo deste último caso é um defeito do ciclo da ureia parcial. Antes do desmame, a ingestão de proteína pode ter sido dentro da tolerância da via comprometida, mas com a adição de sólidos, maiores quantidades de proteína podem ser ingeridas. Então, como resultado, a capacidade da via é ultrapassada, e uma hiperamonemia se manifestará. Um efeito similar é visto em crianças com hiperfenilalaninemia detectados no teste do pezinho. O monitoramento geralmente é feito para detectar as concentrações de fenilalanina e verificar o possível aumento com maior ingestão de alimentos, especialmente na época do desmame.

A intolerância hereditária à frutose (deficiência de frutose difosfato aldolase B) não se manifesta até a criança ser exposta à frutose, o que geralmente ocorre por volta da época de desmame, quando frutas são introduzidas na dieta; a sacarose da fruta é quebrada em frutose e glicose. Não há frutose ou sacarose no leite materno ou leite em pó. No paciente afetado, a frutose-1-fosfato se acumula, inibindo a produção de glicose, promovendo a hipoglicemia e esgotando o fosfato inorgânico, reduzindo, assim, a produção de ATP. Clinicamente, as primeiras características são náuseas e vômitos com hipoglicemia pós-prandial. Se a condição não for notada, e a ingestão de frutose persistir, a criança terá problemas no desenvolvimento, podendo desenvolver insuficiência hepática e renal. Exames enzimáticos confirmatórios requerem biopsia do fígado; no entanto, em alguns pacientes, o diagnóstico clínico pode ser feito com base na história de exposição à frutose e reversão de sintomas após a eliminação de fontes de frutose a partir da dieta. O diagnóstico pode ser confirmado por genotipagem.

Apresentação no final da infância

A infância é um período em que existe um risco considerável de infecções, pois o corpo é exposto a vários agentes infecciosos pela primeira vez e o sistema imune está ainda em desenvolvimento. Infecções provocam o aumento do estresse metabólico; pacientes com DMH conhecidas podem descompensar, e outros podem manifestá-las pela primeira vez. Algumas DMH mostram variação sazonal na apresentação: por exemplo, MCADD aparece com maior frequência nos meses de outono e inverno, por causa do aumento de infecções nessa época do ano.

A acidúria glutárica tipo I é uma doença autossômica recessiva no catabolismo da lisina. Crianças afetadas podem apresentar macrocefalias, mas sinais neurológicos mínimos podem estar presentes antes da descompensação metabólica, que acontece ao final do primeiro ano de vida, e geralmente o motivo é alguma infecção. Essa descompensação causa danos nos gânglios da base, resultando em distonia irreversível e distúrbios do movimento. Em irmãos pré-sintomáticos, o tratamento agressivo prospectivo e precoce acontece com o uso de antibióticos, restrição de proteínas (lisina), suplementos de carnitina e hiperalimentação com polímero de glicose ou dextrose intravenosa, e pode reduzir a incidência de descompensação e subsequentes sequelas neurológicas. Medição de ácidos orgânicos urinários mostra o glutarato elevado e 3-hidroxi-glutarato

nessa condição. Ocasionalmente, pacientes têm sido descritos com histórias clássicas e enzimologia anormal em estudos de fibroblastos sem as anormalidades típicas de urina; a análise da acilcarnitina plasmática pode apresentar carnitina livre reduzida e um pico glutarilcarnitina, mas pode ser normal em tais pacientes.

Os bebês podem apresentar DMH no final do primeiro ano, quando o crescimento desacelera. Em média, um bebê pesará pouco menos de 7 kg no primeiro ano de vida, comparado com os 2 kg que acrescentará em cada ano subsequente durante a infância. Isso significa que, para a mesma quantidade de proteína consumida, mais terá de ser metabolizado, pois será menos necessária para o crescimento. Esse aumento da atividade da via metabólica afetada pode resultar em descompensação.

Apresentação na puberdade

A puberdade é reconhecida como um momento difícil para os adolescentes, afetando todas as áreas da vida, incluindo o cuidar de sua saúde. Pacientes com DMH significativas podem quebrar suas dietas ou deixar de tomar a medicação em uma tentativa de ser “normal”. Ambos podem desenvolver uma descompensação. No entanto, novas alterações também são vistas nesse momento, provavelmente como resultado de alterações hormonais e do crescimento. Para as meninas com defeitos do ciclo da ureia, é bem descrito que, após a menarca, os sintomas podem variar com o ciclo menstrual, sendo pior no período que o antecede e, inclusive, no início do período. O uso da terapia hormonal para suprimir a ovulação e menstruação é útil em algumas pacientes.

Apresentação durante a idade adulta

As doenças metabólicas hereditárias são, muitas vezes, consideradas condições pediátricas, mas é preciso lembrar que elas podem-se manifestar em qualquer idade. Isso pode ser pelo fato de a alteração ser menos severa, de modo que o metabolismo de um indivíduo não foi anteriormente estressado o suficiente para provocar descompensação. Os pacientes com deficiência parcial de ornitina carbamilase (OTC), a mais comum das alterações no ciclo da ureia, podem permanecer assintomáticos durante toda a infância e apresentar apenas na vida adulta. Alguns adultos podem não ter sido expostos previamente a quantidades suficientes de metabólitos que não degradam. Adultos com intolerância hereditária à frutose perceberão em idade precoce que doces e alimentos açucarados não poderão ser consumidos pelo fato de fazerem muito mal, e devem ser evitados. Muitos pacientes com essa condição têm denteição perfeita devido à sua dieta autoimposta.

Para algumas DMH, a manifestação é diferente entre adultos e crianças. A forma grave de adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD) geralmente se manifesta em 5 a 10 anos, com danos neurológicos progressivos, levando à tetraplegia espástica, convulsões, estado vegetativo e morte. Mais de 90% dos meninos afetados apresentam insuficiência adrenal. No entanto, o envolvimento adrenal pode preceder ou acompanhar os sintomas neurológicos por anos. Há grande variabilidade fenotípica entre os afetados das famílias e, assim, um dos membros da família pode não apresentar sintomas até a idade adulta. A forma cerebral em adultos é extremamente rara, representando < 5% de todos os casos. A apresentação mais comum em adultos é adrenomielopatia (AMN), com um quadro neurológico lento progressivo reproduzindo a síndrome da medula espinal, com dificuldade de locomoção e dificuldade de urinar. Cerca de 10% dos pacientes apresentam apenas comprometimento renal, e 10% permanecem assintomáticos. A adrenoleucodistrofia é o distúrbio peroxissomal mais comum. Na adrenoleucodistrofia (ALDP), ocorre uma alteração do metabolismo dos peroxissomos, resultando em um acúmulo de ácidos graxos de cadeia altamente longa (AGCML), mas a fisiopatologia não está totalmente esclarecida. O uso do óleo de Lorenzo (uma mistura 4:1 de trioleína e trierucina) reduz o acúmulo dos AGCML, mas não consegue impedir o declínio neurológico em pacientes sintomáticos. Parece ter um papel assintomático em garotos, reduzindo o risco de desenvolvimento de anomalias presentes em imagens por ressonância magnética. O transplante de medula óssea pode ser realizado para estabilizar ALD cerebral nos primeiros estágios de desmielinização. O fenótipo variado não é explicado por diferenças no genótipo, porque membros da família, com diferentes manifestações da doença, geralmente têm a mesma mutação.

A adrenoleucodistrofia também demonstra outra variação nos adultos, uma alteração heterozigota. Isso é visto em algumas síndromes ligadas ao X, em que uma mulher portadora desenvolve sintomas. Dois terços das mulheres que exercem uma mutação do gene ALD têm algum grau de comprometimento neurológico, que vão desde ataxia a anormalidades leves no exame de imagem. Assim, podem ser diagnosticadas como esclerose múltipla.

Um fenômeno similar é visto na doença de Fabry (deficiência de α -galactosidase). Nesse distúrbio, ocorre deposição de glicosíngolípido nas paredes dos vasos sanguíneos, coração, rins, pele e gânglios autônomos produzindo uma doença cerebrovascular, doença cardíaca, nefropatia, angioqueratoma, distrofia corneal e acroparestesia (dor nas extremidades). Acredita-se que a maioria dos portadores do sexo feminino é totalmente assintomática durante toda a vida, mas agora é claro que 1/3 das mulheres portadoras têm sintomas significativos, que podem ser tão grave a ponto de justificar o tratamento. Uma explicação para o espectro de gravidade é a inativação aleatória do cromossomo X. Se um número suficiente de cromossomos

× não afetados for suprimido, um número de células será funcional, com o cromossomo × acometido. Assim, a função da enzima resultante poderá ser baixa o suficiente para que os sintomas sejam expressos.

Um número significativo de DMH apresenta-se pela primeira vez na vida adulta. As síndromes mitocondriais clássicas que levaram ao reconhecimento do DNA mitocondrial (mtDNA) e seu papel na patologia estão presentes em todos, principalmente em adultos: um exemplo é neuropatia óptica hereditária de Leber, presente mais comumente na terceira década de vida com a perda da visão central bilateral e indolor.

As DMH que geralmente estão presentes apenas na vida adulta costumam envolver o acúmulo de uma substância tóxica que, embora comecem no nascimento, levam muitos anos para se manifestar. Exemplos importantes incluem hipercolesterolemia familiar heterozigótica (homozigotos geralmente apresentam xantoma ou doença coronariana na segunda década), hiperlipidemia combinada familiar e hemocromatose primária (genética) (aceitando a variante rara neonatal). Todas essas condições são discutidas em outra parte deste livro.

Apresentação durante a gravidez

O estresse fisiológico durante a gravidez pode induzir crises em mulheres com DMH; por isso, o cuidado adequado é necessário para garantir o melhor para a mãe e o bebê. Algumas mulheres desenvolvem sintomas na gravidez por estarem grávidas de uma criança afetada, embora elas não apresentem a mesma condição. Os exemplos clássicos são os defeitos na oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, a deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD) e a deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD). Trata-se de uma alteração autossômica recessiva herdada da mãe que, portanto, é uma portadora obrigatória, apresentando uma atividade enzimática de 50%, que apresenta uma atividade normal, sendo compatível com uma vida. A manifestação clínica da maioria das DMH somente ocorre se a atividade enzimática for < 5%. No entanto, a mãe também tem de diminuir o estresse durante a gravidez, para diminuir a carga metabólica sobre essa via. Se o feto for afetado, a mãe também terá de metabolizar as acilcarnitinas de cadeia longa que o feto está produzindo devido ao seu bloqueio no metabolismo. Essas mulheres não apresentam a hipoglicemia hipocetótica típica vista em crianças afetadas, mas a função hepática é comprometida, apresentando a síndrome HELLP (hepatomegalia, aumento das enzimas hepáticas e plaquetas baixas) ou, mais raro e grave, o fígado gorduroso agudo da gravidez (AFLP). Isso pode exigir cuidados intensos e nascimento antecipado do feto. Apenas um pequeno número de mulheres com HELLP e AFLP engravida de fetos afetados, mas, quando isso acontece, é indispensável que os seus recém-nascidos sejam avaliados por medição de acilcarnitina plasmática para excluir um defeito na oxidação de gordura. Triagem apenas para acidúria dicarboxílico associado, com análise de ácidos orgânicos urinários, não é suficientemente sensível, o que leva a um diagnóstico negligenciado.

Apresentação pós-parto

A deficiência parcial para OTC pode-se manifestar, pela primeira vez, alguns dias após o parto. As mães são capazes de suportar o aumento do estresse metabólico da gravidez e do parto, mas a carga de proteína maciça manifestada pela involução do útero antecipa a presença de hiperamonemia. Muitas dessas mulheres nunca tiveram sintomas prévios que possam alertar seu médico para a causa da sua doença, embora alguns tenham uma aversão a dietas ricas em proteínas.

As alterações clínicas na criança também podem revelar uma DMH não detectada na mãe. Síndrome de PKU materna é uma descrição das consequências clínicas para o feto, pois ele está sujeito à exposição plasmática com fenilalanina elevada resultante de PKU na mãe. A mãe geralmente não tem conhecimento da presença da PKU, provavelmente porque ela nasceu em uma área onde não há um programa de triagem neonatal, e pode ter tido hiperfenilalaninemia leve que não foi suficiente para precisar de atendimento médico, mas significativa o bastante para afetar o feto. As características típicas são: baixo peso ao nascer, microcefalia, anomalias cardíacas e atraso no desenvolvimento. A criança não desenvolve PKU e hiperfenilalaninemia e, portanto, não requer a restrição alimentar. O diagnóstico geralmente é feito quando a criança é avaliada pela presença de microcefalia ou atraso de desenvolvimento. A fenilalanina plasmática precisa ser avaliada na mãe para o diagnóstico; aminoácidos urinários não são suficientes e, assim, alguns diagnósticos podem ser negligenciados.

TRIAGEM PARA RECÉM-NASCIDOS

A triagem neonatal é usada para detectar condições que tenham um período pré-sintomático durante os quais o tratamento pode melhorar dramaticamente o resultado. No Reino Unido, as características para análise neonatal incluem hipotireoidismo congênito (veja a seguir), fenilcetonúria, MCADD, fibrose cística e anemias falciformes. Um estudo-piloto está em andamento no Reino Unido para implantar um programa de triagem neonatal ampliada incluindo doença do xarope de bordo na urina, acidúria glutárica tipo 1, acidemia isovalérica, LCHADD e homocistinúria não responsiva à piridoxina. Isso é pouco em

relação a alguns países; nos Estados Unidos, por exemplo, os recém-nascidos são selecionados para mais de 30 alterações. No entanto, para muitas delas, a história natural não está totalmente esclarecida, os tratamentos são apenas parcialmente eficazes e os bebês podem manifestar e morrer antes de estar disponível o resultado dos exames. A detecção em crianças assintomáticas continua a ser uma preocupação real. Durante o desenvolvimento de rastreio de MCADD, foram identificadas mutações em lactentes com octanoilcarnitina levantada que nunca foram associadas a anormalidades clínicas.

A triagem também é usada para detectar DMH em populações com maior frequência de uma determinada alteração, geralmente secundária ao estabelecimento (a mutação acontece em uma área geograficamente isolada ou dentro de uma genética limitada, de modo que ocorre com alta frequência); por exemplo, doença de Tay-Sachs na população judaica Ashkenazi.

A triagem neonatal é amplamente praticada para o hipotireoidismo congênito, mas, enquanto algumas dessas crianças têm distúrbios da síntese de hormônios tireoideanos herdados, outras têm agenesia e disgenesia da tireoide (isto é, falha de desenvolvimento da glândula), para as quais ainda não foi definida uma base genética.

HERANÇA

As bases moleculares das DMH são as mutações em genes que adversamente afetam as funções de proteínas específicas. Os padrões de herança variam, mas a maior parte delas é de mutações autossômicas recessivas.

Herança autossômica recessiva

Herança autossômica recessiva requer que a mutação esteja presente em ambos os pais e que afete o mesmo gene. Estima-se que cada um de nós tenha cerca de 250 a 300 mutações de perda de função gênica; no entanto, como temos duas cópias e uma delas é normal, a atividade de 50% é mais que suficiente para uma função normal: como resultado, portadores de condições autossômicas recessivas geralmente não são clinicamente afetados (pacientes com DMH costuma ter atividade < 5%). Mesmo que os pais sejam portadores para a mesma condição, as duas cópias mutadas do gene precisam ser passadas para o embrião, resultando em um 1 em 4 o risco de o bebê ser afetado em cada gravidez (Fig. 24.2A). Há também uma possibilidade de 1 em 4 que o gene mutado não será herdado e 2 em 4 (1 em 2) chances de que o embrião seja portador.

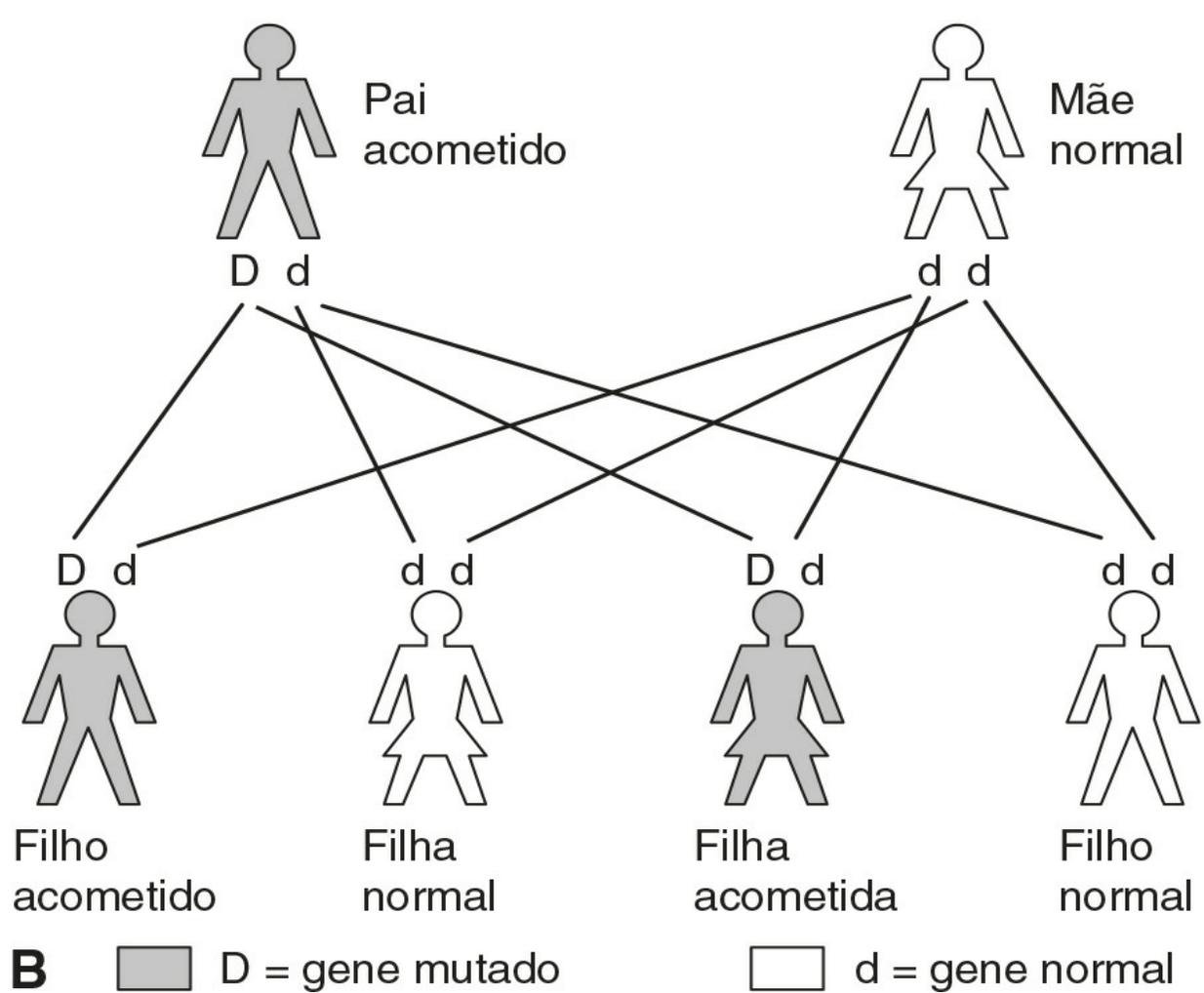
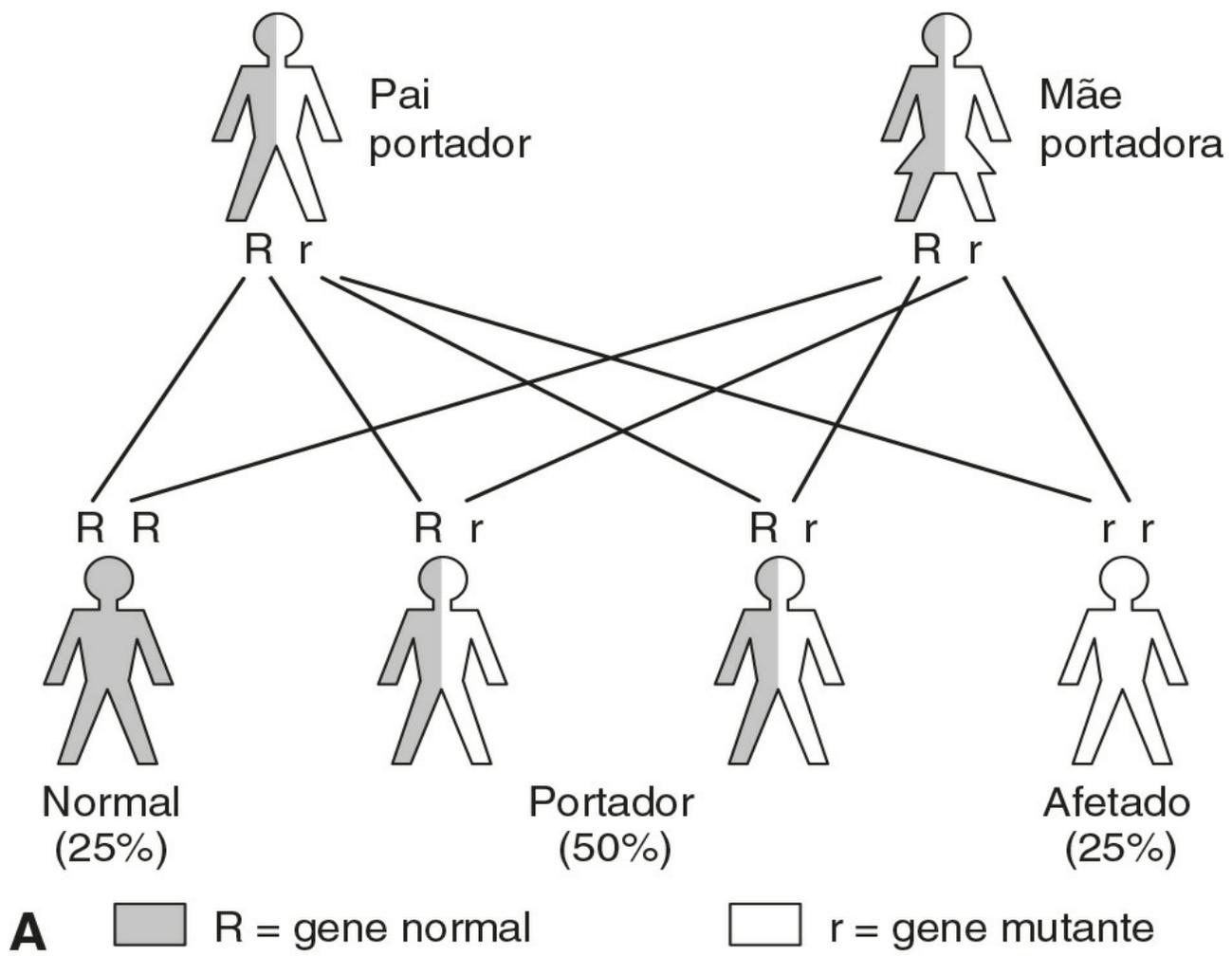


FIGURA 24.2 ■ (A) Herança autossômica recessiva. (B) Herança autossômica dominante.

Se a frequência da mutação do gene na população em geral for conhecida, a incidência pode ser calculada: por exemplo, a frequência portadora para PKU é de 1 em 50, de modo que a incidência é igual a $(1/50 \times 1/50)$ (a possibilidade de dois portadores terem filhos juntos) multiplicada por 1/4 (a chance de eles terem uma criança acometida), ou seja, 1/10.000. Se uma determinada mutação for conhecida por existir em uma família, o aconselhamento genético pode realizar cálculos para informar ao casal a possibilidade de terem uma criança acometida. Por exemplo, se a irmã de um indivíduo com PKU tivesse um filho com um homem não acometido, o risco de o bebê ter a condição seria 1 em 300, o que é considerado insignificante. (Ela não é acometida: ela tem uma chance 2 em 3 de ser portador e 1 em 3 de ser homocigoto normal – o denominador é 3 em vez de 4, porque ela não é acometida). A chance do homem de ser um portador é de 1 em 50 (a frequência na população portadora em geral), de modo que o risco de dois genes mutados serem passados para um embrião é de $2/3 \times 1/50 \times 1/4 = 1/300$).

A consanguinidade familiar também aumenta o risco de herança autossômica recessiva com algumas disfunções com alta frequência dentro de uma população específica. Pode haver um efeito dentro de certas populações restritas; por exemplo, as menonitas da Pensilvânia, onde a doença do xarope de bordo tem uma incidência de 1:176. Nessa população restrita, a linhagem pode ser atribuída a um casal que emigrou da Europa no século 18. A tradição dos primeiros casamentos entre primos em alguns grupos de imigrantes está aumentando a incidência de DMH em algumas áreas do Reino Unido.

Deve notar-se que, embora os indivíduos afetados com DMH autossômicas recessivas são muitas vezes classificados como homocigóticos, a existência de múltiplas mutações que afetam genes individuais significa que alguns são, estritamente falando, heterocigotos compostos.

Herança autossômica dominante

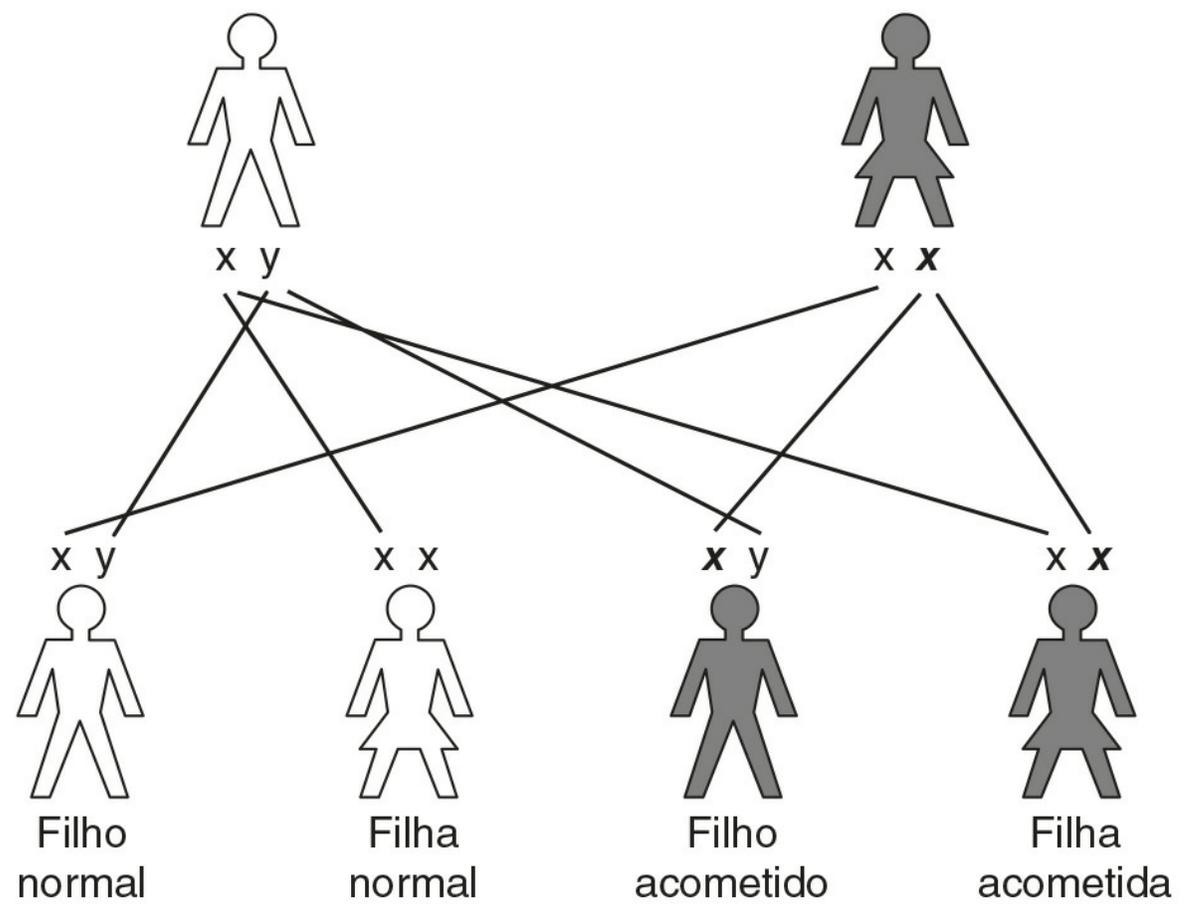
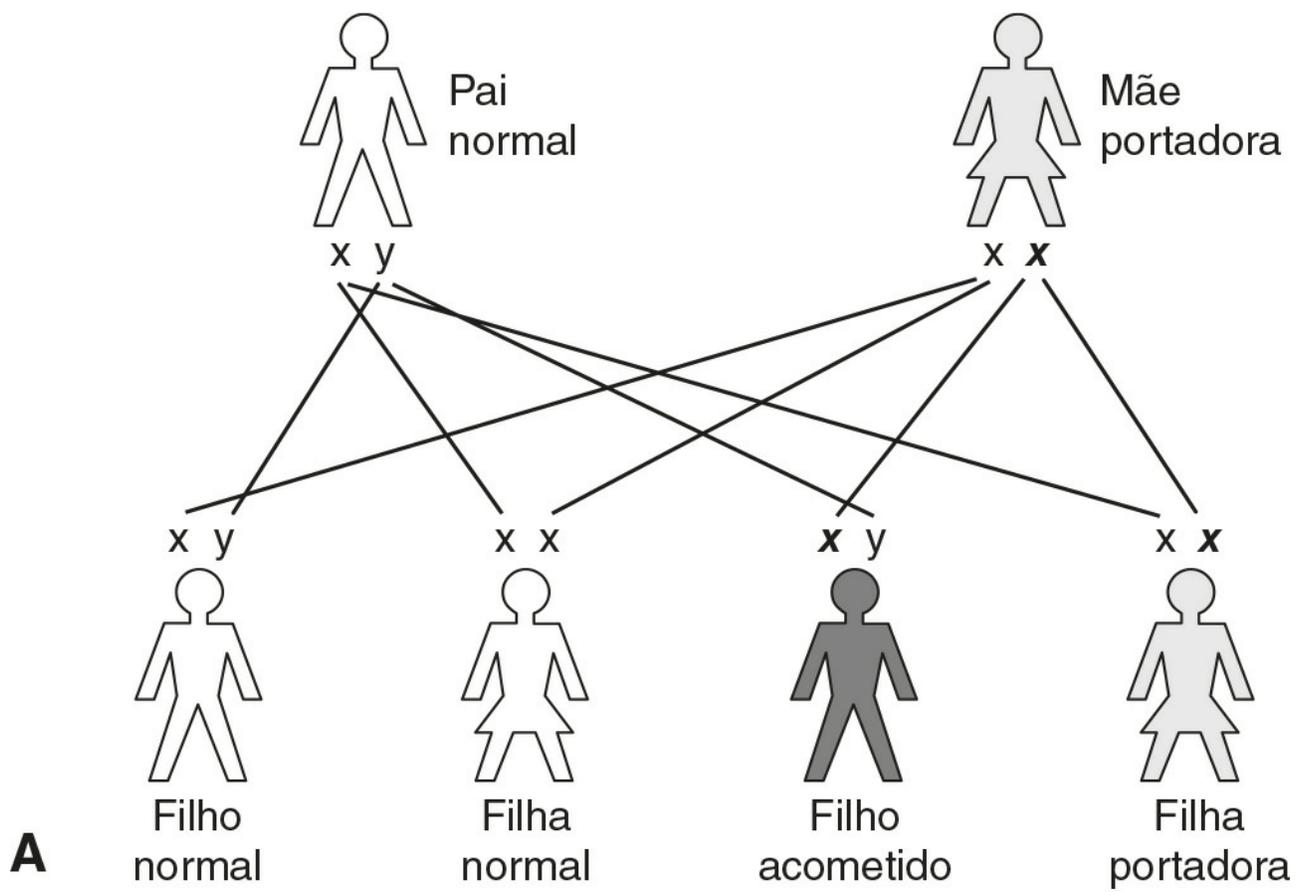
Herança autossômica dominante é rara na DMH, com exceção de algumas das porfírias; por exemplo, porfíria aguda intermitente, coproporfíria hereditária e porfíria variegata (Cap. 28). O risco de transmissão de doenças autossômicas dominantes é de 1 em 2, pois uma cópia do gene mutado pode causar a doença (Fig. 24.2B), embora a penetrância variável e outros fatores possam influenciar o grau em que os descendentes são afetados. Herança dominante é menos comum que a recessiva; como doença grave, pode resultar em morte antes de um indivíduo atingir a maturidade reprodutiva e, assim, o gene defeituoso não passará para a próxima geração. No entanto, em alguns casos, a mutação pode ter ocorrido *de novo* no embrião. Para algumas mutações de herança dominante, a mutação pode fornecer alguma proteção contra outro estado grave (p. ex., o traço hemoglobina falciforme confere proteção contra *P. falciparum*; Cap. 29).

Herança ligada ao X

Herança recessiva ligada ao X ocorre com variedade de DMH; por exemplo: deficiência de OTC; deficiência complexa de piruvato desidrogenase; síndrome de Hunter (mucopolissacaridose tipo II); síndrome de Lesch-Nyhan (um distúrbio em purina); doença de Fabry (esfingolipidose) e ALD. Esse padrão de herança é caracterizado por mulheres portadoras (não afetadas, pois elas apresentam uma cópia normal do gene em seu outro cromossomo X) que passam o gene para seus filhos afetados (o cromossomo Y não é portador do gene para que não haja cópia normal) (Fig. 24.3A). A possibilidade de um filho ser afetado é de 1 em 2 em cada gravidez, o mesmo o risco de uma filha ser portadora. Como o gene afetado encontra-se no cromossomo X, pais afetados podem passá-lo somente para as suas filhas, que serão portadoras obrigatórias.

Ao contrário de condições autossômicas recessivas, em heranças ligadas ao X, as portadoras podem manifestar a doença clinicamente; por exemplo, deficiência de OTC. Como discutido anteriormente, em mulheres portadoras, a variação na intensidade dos sintomas é em virtude da lionização, a inativação aleatória de um dos dois cromossomos X em todas as células, incluindo hepatócitos. A gravidade da doença depende da porcentagem dos hepatócitos que expressam o gene normal. Isso pode levar a uma apresentação clínica variada dentro das famílias, com algumas mulheres portadoras apresentando hiperamonemia grave no período neonatal e outras sendo aparentemente não afetadas.

Heranças dominantes ligadas ao X exigem apenas uma cópia do gene para ser herdada e expressar a mutação; portanto, homens e mulheres são igualmente afetados; por exemplo, raquitismo resistente à vitamina D (Fig. 24.3B).



x = cromossomo x normal
 x = cromossomo x com mutação
 y = cromossomo y

B

FIGURA 24.3 ■ (A) Herança recessiva ligada ao X. (B) Herança dominante ligada ao X.

Herança mitocôndrial

As mitocôndrias são organelas intracelulares únicas, na medida em que elas têm seus próprios genes. No entanto, uma mitocôndria totalmente funcional é o produto de ambos os genomas nucleares e mitocondriais com a grande maioria dos genes, na ordem de 1300, sendo codificado no núcleo. Se as mutações causadoras da doença ocorrerem no núcleo, estas podem ser herdadas da maneira usual; por exemplo, como autossômica dominante ou recessiva, traços ou ligados ao X. O DNA mitocondrial (mtDNA) é herdado de forma matrilinear; ou seja, mtDNA é herdado exclusivamente da mãe. DNA mitocondrial paterno está presente na mitocôndria da cauda do espermatozoide para fornecer ATP para a propulsão. Na fecundação, a cauda do espermatozoide é deixada de fora e, portanto, o mtDNA paterno não entra no zigoto. Mutações no DNA mitocondrial, portanto, somente podem ser herdadas de fêmeas, mas podem afetar machos ou fêmeas. As mutações pontuais herdadas desta forma incluem aquelas para: epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas (MERRF); encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios tipo AVC (MELAS) e neuropatia óptica hereditária de Leber.

O grau em que a descendência será afetada nessas condições é influenciado pela carga mutante, cada célula tem muitas mitocôndrias e cada mitocôndria tem múltiplas cópias do mtDNA, uma mistura do normal (tipo selvagem) e mutante. A presença de mtDNA normal e mutante no interior da mesma célula é chamada heteroplasmia. Durante a divisão celular, o mtDNA é dividido aleatoriamente entre as células-filhas (Fig. 24.4). A proporção de mtDNA mutante pode ficar à deriva em direção à homoplasmia; ou seja, na presença de mtDNA normal ou mutante. Quando a proporção de mtDNA mutante atinge um determinado limiar dentro de uma célula individual, a função celular é comprometida e, se as células são afetadas de modo semelhante, as características clínicas irão se desenvolver. A distribuição das mitocôndrias afetadas dentro do corpo irá determinar a aparência. Doenças mitocondriais geralmente se apresentam com envolvimento de múltiplos órgãos; no entanto, os órgãos que requerem alta energia são mais frequentemente envolvidos, especialmente o cérebro, o músculo, o fígado, o coração, os rins e o olhos. Como as células se dividem rapidamente, o mtDNA mutante pode não estar presente; assim, as células com função normal apresentam vantagem na sua reprodução, por exemplo, anemias refratárias e enteropatias podem ser resolvidas quando a medula óssea ou o trato gastrointestinal se recuperarem, ao passo que o cérebro e os músculos apresentam um desenvolvimento progressivo da doença.

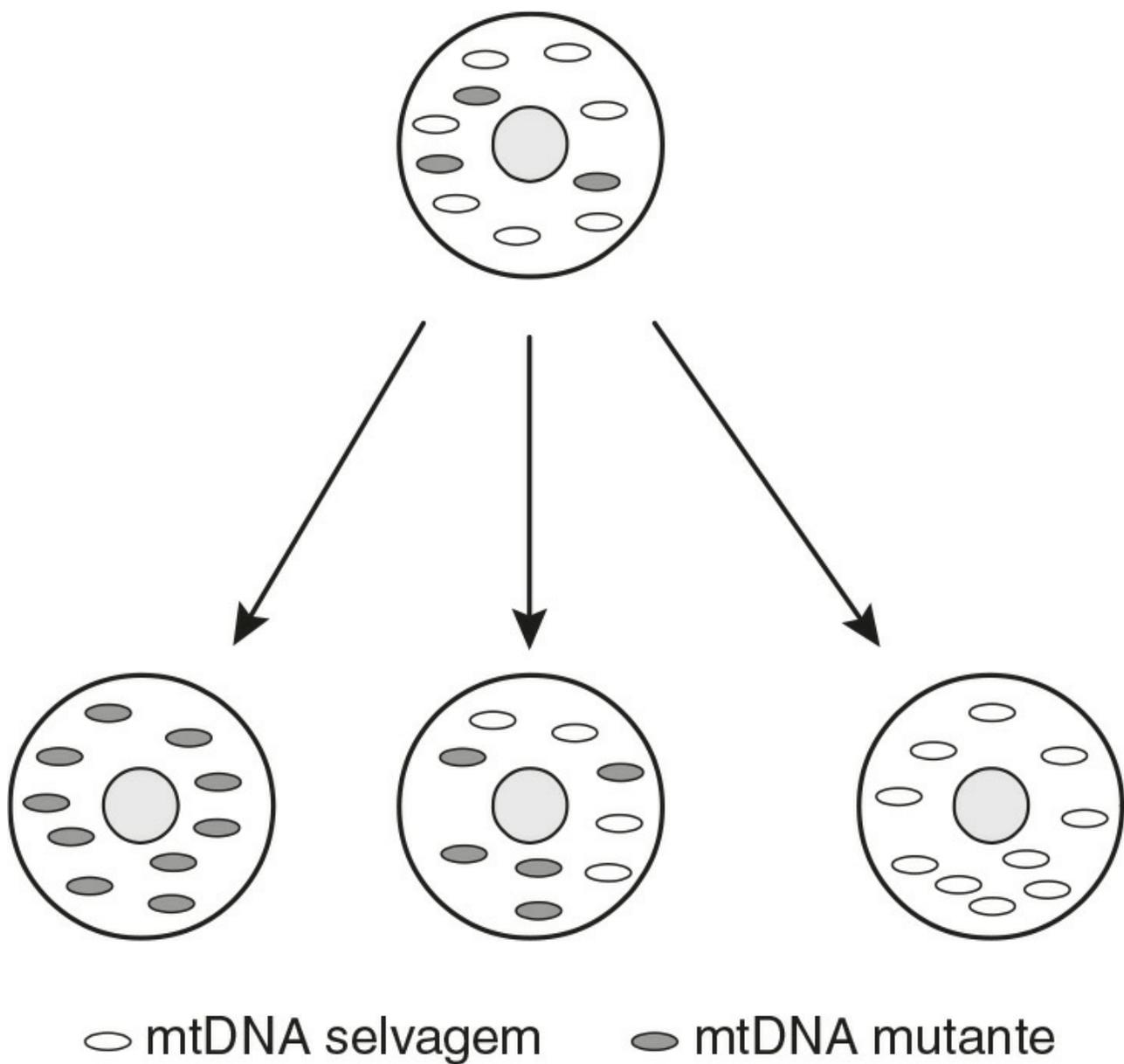


FIGURA 24.4 ■ Replicação do DNA mitocondrial. As mitocôndrias são segregadas aleatoriamente para as células filhas seguindo a replicação. Cada célula pode conter DNA mitocondrial do tipo selvagem e mutante (heteroplasmia). Células filhas podem derivar em direção homoplasmia para mtDNA tipo selvagem ou mutante. À medida que o percentual da carga de mtDNA mutante aumenta, a chance de desenvolver características clínicas aumenta.

Rearranjos (deleções/duplicações) dentro do genoma mitocondrial são geralmente de forma esporádica e, por conseguinte, o risco de recorrência é pequeno. Exemplos incluem a síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplegia externa, retinopatia pigmentar, bloqueio de condução cardíaca) e síndrome de Pearson (anemia e disfunção pancreática, tanto endócrina quanto exócrina).

ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS

A estreita colaboração entre o clínico e o laboratório é essencial para estabelecer o diagnóstico de uma DMH rapidamente. Devem ser criadas ligações entre centros de referências e unidades metabólicas especializadas, de modo que os casos urgentes possam ser discutidos, as investigações planejadas e uma abordagem estruturada levada para o uso de pequenas amostras. O histórico do paciente com relação a medicamentos e alimentação, bem como o estado de transfusão, será necessário para uma interpretação mais completa. Idealmente, na unidade especializada, os serviços clínicos e de laboratório devem ser integrados com uma abordagem multidisciplinar para a investigação e interpretação dos resultados. Isso deve levar a um diagnóstico rápido e com início do tratamento adequado.

Investigações laboratoriais essenciais

Quando a suspeita de uma DMH é confirmada, há uma série de investigações laboratoriais básicas que podem ser realizadas imediatamente no hospital local. Essas análises incluem hemograma e eletrólitos séricos completos, bem como as investigações mais específicas discutidas a seguir. Seus resultados podem fornecer pistas para o diagnóstico e sugerir novas investigações.

Gasometria

A gasometria arterial é o exame mais importante em um paciente com suspeita de DMH, especialmente durante episódios agudos de doença. O desequilíbrio ácido-base mais comum observado na população pediátrica é uma acidose metabólica, secundária a infecções, estados catabólicos ou desidratação grave. A dificuldade de interpretação, nessas circunstâncias, é que tais condições são, muitas vezes, os gatilhos de descompensação aguda em pacientes com DMH. O cálculo da diferença aniônica pode auxiliar na interpretação da gasometria: acidose metabólica, com um aumento da diferença aniônica (> 16 mEq/L), é observada em muitas DMH, ao passo que a acidose metabólica com diferença aniônica normal é mais provável que seja devido à diarreia ou acidose tubular renal.

Em pacientes com uma suspeita de acidose metabólica e DMH, é importante testar a urina para cetonas. Testes pontuais para cetonas em urina e sangue utilizam a tecnologia de fitas simples, que estão prontamente disponíveis na maioria das unidades neonatais e pediátricas, dando uma indicação rápida da situação cetótica do paciente. A cetose é uma resposta fisiológica ao jejum, e é vista frequentemente em crianças normoglicêmicas com náuseas e vômitos severos. No entanto, durante o período neonatal, acidose metabólica com cetonúria é quase sempre patológica e, como possíveis diagnósticos, deve levar em consideração os distúrbios de aminoácidos de cadeia ramificada: acidemia propiônica, acidemia metilmalônica, acidemia isovalérica e doença do xarope de bordo. Ácidos orgânicos urinários, acilcarnitinas sanguínea e análise de aminoácidos devem ser efetuados com urgência para elucidar o defeito subjacente.

A detecção de cetonas na urina, além de lactato sanguíneo e medição de glicose, fornece a base para o diagnóstico diferencial de acidose metabólica no contexto de DMH (Quadro 24.2). Apesar de diabetes melito não ser uma DMH, é o diagnóstico mais importante a considerar quando cetose é encontrada associada à hiperglicemia. Em pacientes com hipoglicemia cetótica, os defeitos gliconeogênicos e glicólise devem ser considerados em primeiro lugar. As características mais sugestivas desse grupo são acidemia láctea e hepatomegalia, embora não seja sempre presente. Se a cetose é sustentada, as alterações da cetólise são raras (*deficiência de succinil-CoA:3-cetoácido-CoA transferase* e *deficiência de 3-oxotiolase*) e devem ser consideradas, uma vez que estas podem ser facilmente perdidas. Perfil dos ácidos orgânicos na urina seguido de análise enzimática e de mutações é necessário para confirmar o diagnóstico dessas alterações raras.

O Quadro 24.2 evidencia que as causas predominantes de acidose metabólica em DMH são a cetose e a acidose láctea. A acidose láctica é frequentemente presente nas doenças agudas, quando um colapso circulatório resulta em hipóxia tecidual. Também é frequentemente associada a distúrbios de ácidos orgânicos, tais como acidemia propiônica e acidúria metilmalônica, como um resultado de interferência no metabolismo secundário de coenzima A. A avaliação das cetonas, novamente, fornece indícios para um diagnóstico diferencial, uma vez que a cetose é um componente presente em muitas DMH, apesar de geralmente ausente em acidose láctica secundária à hipóxia. As causas secundárias de acúmulo de lactato devem ser excluídas antes de uma doença hereditária do metabolismo do piruvato/lactato ser procurada.

QUADRO 24.2

Diagnóstico diferencial de acidose metabólica

Causas adquiridas

- Insuficiência circulatória (anormalidades cardíacas, hipovolemia, sepse)
- Insuficiência renal
- Hipóxia

Causas herdadas

- Acidemias orgânicas
- Acidemia láctica (Quadro 24.1)
- Acidose tubular renal
- Algumas acidemias por aminoácidos

A alcalose respiratória é um achado menos frequente em DMH e, quando presente, a amônia plasmática deve ser medida com urgência. O amoníaco estimula os centros respiratórios, causando hiperventilação, que resulta na diminuição da $p\text{CO}_2$. A encefalopatia aguda com alcalose respiratória deve levantar suspeita sobre hiperamonemia que, se confirmada, exige uma investigação imediata para excluir alterações no ciclo da ureia. Em situação de hiperamonemia causado por distúrbios de ácidos orgânicos, o distúrbio ácido-base é geralmente uma acidose metabólica.

Glicemia

A hipoglicemia é uma característica de apresentação de muitas DMH, tais como aquelas em que há um bloqueio primário no metabolismo da glicose, como as doenças de armazenamento de glicogênio, ou aqueles em que o metabolismo da glicose é afetado secundariamente; por exemplo, tirosinemia tipo I. Investigações adicionais para identificar a causa subjacente devem ser realizadas quando a criança estiver hipoglicêmica. Se essa oportunidade for perdida, muitas vezes o diagnóstico será difícil de ser realizado, uma vez que as alterações bioquímicas podem não estar presentes durante a normoglicemia; a criança pode, então, ser submetida a um controle rápido com os riscos associados ao procedimento. Uma boa prática de hospitais com ambulatório de pediatria é ter um protocolo estabelecido para investigação de hipoglicemia. Este protocolo deve ser instituído, se a criança apresentar, em análise laboratorial, glicose sanguínea $< 0,14$ mg/dL (ou, no teste rápido, $< 0,16$ mg/dL). Orientações melhores sobre essas práticas estão disponíveis no site da MetBioNet: www.metbio.net.

Amônia plasmática

É essencial a medição de amônia plasmática em todas as crianças com encefalopatia aguda ou crônica, vômitos recorrentes ou hiperventilação. A suspeita de uma DMH em uma criança deve ser levada em consideração no momento do nascimento, pois as características clínicas anormais aparecem somente após as primeiras 24h, após o estabelecimento da alimentação. A partir do histórico familiar, algumas pistas podem ser adquiridas: por exemplo, quando há histórico de óbitos masculinos ou mulheres com doença episódica sugerindo deficiência OTC ligada ao X.

A hiperamonemia muitas vezes passa despercebida, particularmente no período neonatal, quando os sintomas clínicos são inespecíficos podendo simular sepse. Todos os hospitais com unidades neonatais e pediátricas devem, portanto, ser capazes de realizar um exame rápido para análise de amônia plasmática. Cuidados devem ser tomados no manuseio da amostra, como o uso de tubos sem amoníaco para a coleta de sangue e a separação do plasma a partir de células em até 15 min.

A presença de altos índices de hiperamonemia no período neonatal geralmente é devido a distúrbios no ciclo da ureia (cerca de 70%) ou um distúrbio de ácido orgânico (aproximadamente 30%). A hiperamonemia com distúrbios de ácidos orgânicos é um resultado da deficiência de acetil-CoA necessária para a síntese de N-acetilglutamato, um passo anterior à síntese da ureia. A presença de acidose metabólica em um paciente com hiperamonemia é uma sugestão de um distúrbio de ácido orgânico. Como a gravidade da hiperamonemia não possibilita distinção entre sua causa, o tratamento irá variar de acordo com a alteração subjacente, acompanhamento bioquímico rápido com investigações secundárias são necessárias. Análise de ácidos orgânicos urinários e ácido orótico, em conjunto com os aminoácidos plasmáticos e acilcarnitinas, é essencial; os resultados podem ser liberados no mesmo dia, após uma discussão com a equipe laboratorial. A [Figura 24.5](#) fornece um fluxograma para a investigação e diagnóstico de hiperamonemia neonatal.

Investigações-chave: confirmar hiperamonemia com amostra de fluxo livre (arterial, se necessário)
 Gases de sangue venoso
 Aminoácidos (plasma)
 Ácidos orgânicos (urina)
 Acilcarnitinas
 Testes de função hepática, incluindo coagulação (para excluir insuficiência hepática)

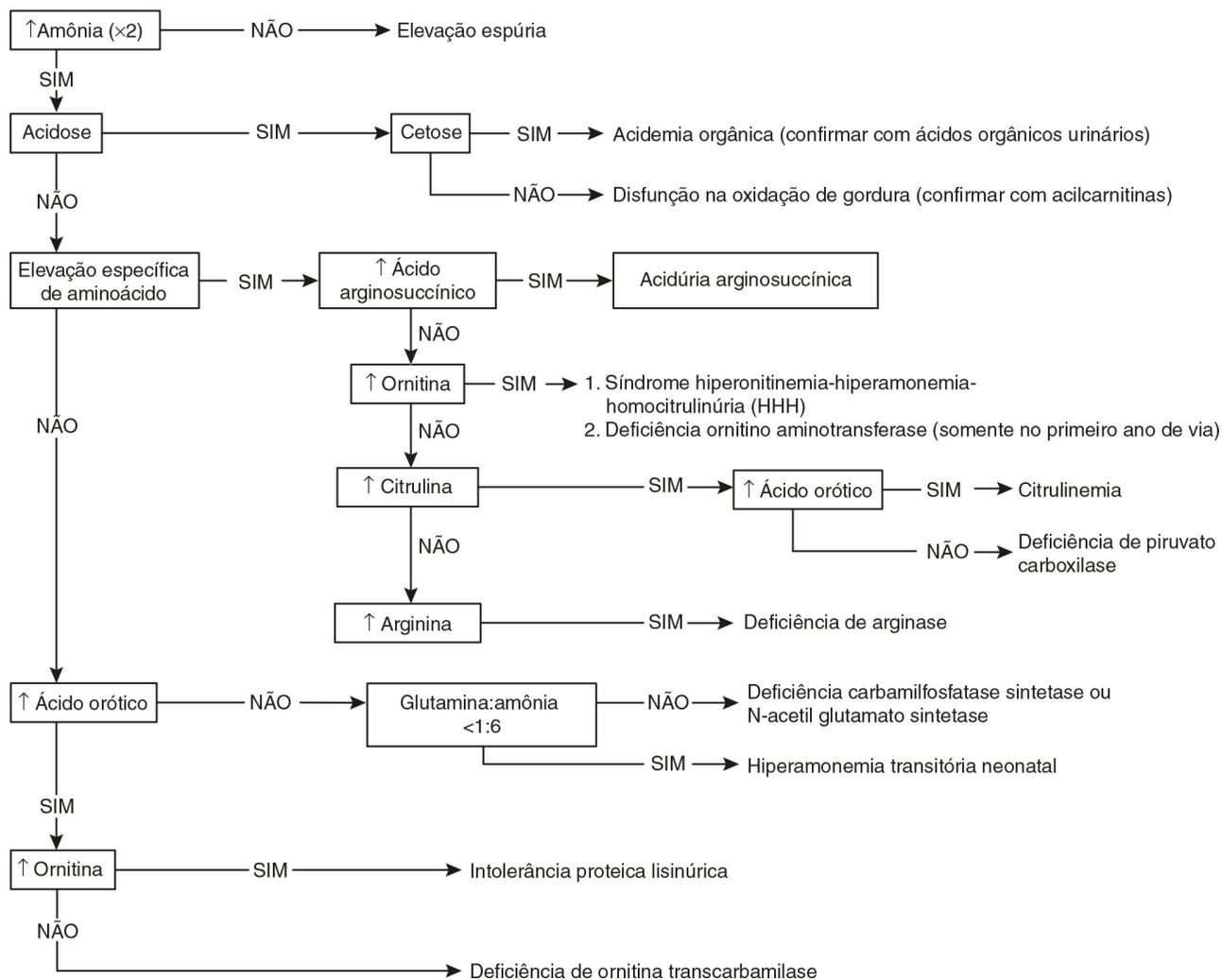


FIGURA 24.5 ■ Fluxograma para a investigação de hiperamonemia.

Em crianças mais velhas e em adultos, a amônia plasmática deve ser medida em pacientes com encefalopatia sem causa aparente (progressiva ou recorrente crônica), vômitos ou sonolência, semelhante à síndrome de Reye (hiperamonia, hipoglicemia e elevação de aminotransferase), disfunção neurológica ou ataxia. Sintomas clínicos são muitas vezes presentes no início tardio, associado ao catabolismo, como ocorre durante as infecções. O histórico alimentar completo pode ser usado como pista, e uma dieta com baixa de proteína pode ser relevante. Naqueles pacientes com sintomas semelhantes à síndrome de Reye, a possibilidade de distúrbio da oxidação de ácido graxo deve ser considerada.

Testes de função hepática

A icterícia, acompanhada por outras particularidades de disfunção hepática, é uma das características mais frequentes que apresentam nas DMH. Isso não é surpreendente, dado o importante papel do fígado no metabolismo. Testes de função hepática são, portanto, essenciais nos primeiros exames de suspeita para DMH. Eles devem incluir a medição de bilirrubina (total e conjugada), aminotransferase, fosfatase alcalina e o tempo de protrombina (ou razão normalizada internacional).

Muitas DMH apresentam insuficiência hepática, muitas vezes no período neonatal. Os resultados dos testes de função hepática são caracterizados por uma hiperbilirrubinemia conjugada grave e transaminases séricas elevadas. O destaque deste grupo de doença é a galactosemia clássica (galactose 1-fosfato uridil transferase) que geralmente exhibe seus sintomas após a introdução da alimentação com leite. As principais DMH causadoras de doenças hepáticas são listadas no [Quadro 24.3](#). Este quadro não inclui a hiperbilirrubinemia herdada, por não estar associada a outras características de disfunção hepática.

- Galactosemia
- Tirosinemia tipo I
- Deficiência α 1-antitripsina
- Hemocromatose neonatal
- Distúrbios de oxidação de ácidos graxos
- Distúrbios na cadeia respiratória
- Distúrbios do metabolismo de ácidos biliares
- Distúrbios peroxissomais

Dosagem de cetonas

A cetose é uma resposta normal ao jejum e, quando não associada a qualquer acidose e hipoglicemia, deve, na primeira e segunda infância, ser considerada fisiológica. No entanto, como mencionado anteriormente, a presença de cetonas em recém-nascido é anormal e requer acompanhamento. Apesar de a cetose ser uma resposta fisiológica, é provável que tenha significado clínico quando está associada à acidose. A detecção de corpos cetônicos na urina, utilizando um dispositivo de teste de fita simples, é, portanto, o ponto de partida para a investigação de acidose metabólica ([Quadro 24.2](#)).

A ausência de cetonas também pode dar uma pista para a DMH subjacente, o exemplo mais clássico é a hipocetonúria com hipoglicemia devido a uma falha de oxidação de ácidos graxos, como MCADD. Pacientes com essa alteração são capazes de mobilizar as reservas de gordura durante os períodos de jejum ou estresse catabólico, mas, devido à deficiência enzimática, são incapazes de oxidar os ácidos graxos completamente, levando a uma deficiência relativa de acil-CoA necessária para a cetogênese. Apesar de classicamente ser considerada uma ausência completa na produção de cetonas, é mais comum ver algumas cetonas presentes, mas em quantidades muito baixas. A presença de cetonúria em hipoglicemia não deve, portanto, impedir a investigação para defeitos de oxidação de ácidos graxos.

Substâncias redutoras urinárias

A detecção de substâncias redutoras na urina, utilizando comprimidos simples, mas não específicos, tem sido historicamente um dos pilares do teste de primeira linha para a DMH. A retirada do mercado de Clinitest® (Bayer) em 2011 promoveu uma revisão dessa prática e uma racionalização das investigações de distúrbios do metabolismo de monossacarídeo. Cromatografia em camada delgada (TLC) pode ser útil para identificar os açúcares que estão presentes, mas pode apresentar um resultado negativo em crianças com DMH em que a via alterada não tenha sido estressada anteriormente, por exemplo, se uma criança com galactosemia clássica tiver tido contato com uma composição de leite livre de lactose. Há também preocupações analíticas com o uso da TLC de açúcar, principalmente a falta de um sistema de controle de qualidade externo robusto e a reprodutibilidade dos resultados ser altamente dependente do operador.

Na investigação da galactosemia clássica, em que icterícia e disfunção hepática podem evoluir rapidamente para insuficiência hepática, o sangue total deve ser enviado para análise da atividade de galactose 1-fosfato uridil transferase urgente. Em crianças mais velhas, com disfunção hepática progressiva e apresentação de hepatomegalia após o desmame, o diagnóstico de intolerância hereditária à frutose deve ser considerada. A biópsia hepática para análise da mutação e atividade da aldolase é necessária para o diagnóstico.

Investigações de segunda linha

Plasma e aminoácidos urinários

Os aminoácidos são intermediários importantes em várias vias metabólicas e são uma importante fonte de energia, particularmente durante o jejum. Seu metabolismo pode envolver intermediários potencialmente tóxicos que geralmente são metabolizados, mas podem-se acumular em algumas doenças metabólicas que envolvem o metabolismo de aminoácidos e, assim, causar danos em alguns órgãos. A análise de aminoácidos é, portanto, uma investigação importante secundária quando há a suspeita de doença metabólica hereditária ([Quadro 24.4](#)), e é frequentemente solicitada.

QUADRO 24.4

Indicações para a análise de aminoácidos no plasma ou urina

- Letargia neonatal, coma, convulsões e vômitos
- Hiperamonemia
- Hipoglicemia
- Cetose
- Acidose metabólica ou acidemia láctea
- Descompensação metabólica ou encefalopatia
- Doença hepática sem causa aparente
- Atraso no desenvolvimento sem causa aparente

Individualmente, distúrbios de aminoácidos são raros, sendo o mais comum (PKU), com incidência de 1:10.000. No entanto, a incidência combinada de todas as doenças que podem ser diagnosticadas utilizando a análise de aminoácidos é da ordem de 1 em 6.000. Como um grupo, eles são heterogêneos, tanto em termos de sintomas clínicos e idade de apresentação. O início dos sintomas pode ocorrer a qualquer momento desde o período neonatal até a idade adulta, mas é classicamente associada a períodos de catabolismo proteico, como a alimentação tardia em um recém-nascido, ou infecções intercorrentes em uma criança. Os sintomas agudos estão associados à acumulação de grandes quantidades de aminoácidos que excedam a via problemática, resultando na produção de metabólitos tóxicos. Há certas características de manifestação em recém-nascidos; por exemplo, encefalopatia e cetose aguda, que devem considerar a análise de aminoácidos. No entanto, a manifestação clínica de muitas dessas doenças é específica; por exemplo, atrofia girata na deficiência de ornitina aminotransferase, justificando investigação específica. Uma análise das alterações leves nos distúrbios dos aminoácidos é a chave para fazer um bom diagnóstico.

Distúrbios de aminoácidos podem ser simplesmente classificados como perturbações primárias ou distúrbios renais (Tabela 24.2). Em disfunções primárias, existe uma alteração na via metabólica com acumulação de aminoácido específico ou metabólitos que resultam em uma deficiência enzimática. Um exemplo clássico é a doença da urina de xarope de bordo, causada por uma deficiência na enzima desidrogenase de oxoácido de cadeia ramificada, que leva à acumulação de valina, leucina e isoleucina e a presença do metabólito anormal aloisoleucina. Nos distúrbios de aminoácidos primários, a amostra mais relevante é o plasma, dando uma visão geral da via metabólica. A urina é menos útil neste grupo, uma vez que a excreção de ácidos aminados é muito mais variável (especialmente em prematuros) e é significativamente propensa à interferência de medicação. A urina é, contudo, essencial para o diagnóstico de distúrbios renais de aminoácidos, como cistinúria. Neste grupo, o metabolismo de aminoácidos está intacto, mas a reabsorção tubular renal de aminoácidos específicos é problemática. O padrão anormal é, por conseguinte, apenas observado na urina.

TABELA 24.2 Disfunções de aminoácidos renais

Disfunção	Padrão de aminoácidos urinários
Cistinúria	Cisteína, ornitina, arginina, lisina
Doença de Hartnup	Acidúria amino neutral
Intolerância lisinúrica proteica	Lisina, ornitina, arginina
Iminoglicinúria	Prolina, hidroxiprolina, glicina

É importante estar ciente do tipo de investigação realizada quando a análise de aminoácidos é solicitada. Teste de urina simples, como o teste de cianeto-nitroprussiato de cistina e homocistina, é frequentemente utilizado por hospitais locais como uma análise preliminar para o encaminhamento a um centro especializado. Esses ensaios simples estão cada vez mais obsoletos e são limitados por falta de sensibilidade e de especificidade e não devem ser utilizados isoladamente. A análise pode ser feita por outras técnicas de rastreio, como cromatografia de camada delgada, mas novamente são limitadas na detecção de anormalidades, mas alguns distúrbios com alterações bioquímicas suaves podem não ser detectadas por esses métodos. Se a técnica qualitativa for empregada, as suas limitações devem ser compreendidas, e reportadas ao médico solicitante, para que não haja perda do diagnóstico.

Os aminoácidos são mais bem analisados usando técnicas quantitativas, como cromatografia de troca iônica. Esses métodos são suficientemente sensíveis para detectar os distúrbios de aminoácido recentemente reconhecidos e caracterizados por baixas concentrações de aminoácidos, como a deficiência de desidrogenase 3-fosfoglicerato, um distúrbio da síntese de serina.

Cromatografia de troca iônica é mais adequada para a análise de rotina, mas é limitada pelo tempo de análise em situação aguda. Para complementar a abordagem, a rápida espectrometria de massa em tandem (TMS), que analisa uma lista específica de aminoácidos e outros metabólitos (seção sobre acilcarnitinas), torna possível que um diagnóstico seja feito rapidamente e o tratamento seja instituído à criança gravemente doente. Combinando o teste TMS rápido na situação aguda, com uma abordagem de rotina que afirma claramente quais distúrbios são excluídas, é possível fornecer uma solução equilibrada para a análise de aminoácidos.

Ácidos orgânicos urinários

O perfil dos ácidos orgânicos na urina é uma investigação secundária importante em até 150 das DMH que podem ser identificadas a partir de uma única análise. A análise de ácidos orgânicos pode identificar metabólitos intermediários da maioria dos aminoácidos, carboidratos, purina e pirimidina, neurotransmissores, colesterol e vias de ácidos graxos, tornando-

se um poderoso instrumento de investigação. Utilizando a análise de ácido orgânico, disfunções metabólicas podem ser identificadas pela presença de concentrações patológicas de metabólitos normais; por exemplo, ácido fumárico em deficiência de fumarase, ou na presença de metabólitos patológicos (e em alguns casos patognomônicos), tal como succinilacetona em tirosinemia tipo I. Os laboratórios usam a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GCMS) para realizar análise de ácidos orgânicos, proporcionando uma interpretação qualitativa do perfil. No entanto, a utilização da análise quantitativa por diluição com isótopos estáveis deve ser considerada quando pequenas concentrações de metabólitos críticos podem conduzir a um diagnóstico.

Muitas doenças podem ser detectadas por análise de ácidos orgânicos, independentemente de a amostra ser recolhida quando a criança está com a doença aguda ou não. No entanto, algumas DMH são claramente identificáveis apenas durante episódios de descompensação aguda. A eficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média é um distúrbio em que o padrão clássico de cadeia média é a acidúria dicarboxílico (adípico, subérico e ácido sebácico), com uma baixa excreção inadequada de cetonas na presença do metabólito hexanoglicina patognomônico, só está aparente quando a criança está gravemente doente. Amostras coletadas durante os episódios de descompensação aguda são, portanto, vitais para a investigação de DMH. As indicações para a análise de ácidos orgânicos urinários são resumidas no [Quadro 24.5](#).

QUADRO 24.5

Indicações para a análise de ácidos orgânicos urinários

- Acidose metabólica sem causa aparente
- Hipoglicemia
- Cetonúria (urgente no recém-nascido)
- Acidose láctica
- Hiperamonemia
- Encefalopatia
- Distúrbio neurológico sem causa aparente
- Falência múltipla
- Disfunção hepática

Ácido orótico urinário

O aumento da excreção de ácido orótico na urina é uma das características de quatro DMH que envolvem o ciclo da ureia (deficiência de ornitina transcarbamilase, citrulinemia, acidúria argininosuccínica e argininemia) ([Fig. 24.1](#)), sendo útil no seu diagnóstico. Há uma série de técnicas de análise que podem ser utilizadas para a identificação desse metabólito; por exemplo, GCMS ou TMS, que são muitas vezes necessárias como parte da investigação rápida de uma criança doente.

Acilcarnitina sanguínea

Com a chegada da tecnologia de TMS, o perfil de acilcarnitinas tornou-se uma investigação fundamental para as DMH. O uso de TMS para avaliação do perfil das acilcarnitinas, combinado com a análise simultânea de outros metabólitos intermediários, possibilita o diagnóstico de muitas alterações de aminoácidos tratáveis, ácidos orgânicos, oxidação de ácidos graxos e distúrbios no ciclo da ureia. Na emergência clínica, quando um desses distúrbios é diagnosticado, a discussão com especialistas é fundamental para definir a prioridade.

O perfil da acilcarnitina possibilita a quantificação de acilcarnitina saturada e insaturada necessárias para o diagnóstico de uma série de DMH. Além disso, a determinação de ambas carnitina total e livre (isto é, estado geral de carnitina) é necessária para a investigação de suspeitas em alterações nos transportadores de carnitina. Em geral, a análise de acilcarnitina é realizada em amostras de plasma ou manchas de sangue, sendo necessária uma pequena amostra. Amostra biliar coletada *post mortem*, por cartões de rastreamento neonatal, pode ser usada se a suspeita de DMH for levantada na autópsia.

É necessário notar que algumas condições somente podem ser diagnosticadas, com segurança, utilizando os perfis de acilcarnitinas: um exemplo é VLCAD. Análise de acilcarnitina deve, portanto, ser realizada se houver suspeita de um defeito de oxidação dos ácidos graxos; esses transtornos geralmente se apresentam com hipoglicemia hipocetótica, mas podem estar associados à cardiomiopatia, rabdomiólise ou hepatomegalia. Em mulheres grávidas com AFLP ou síndrome HELLP, a possibilidade de LCHAD em seu lactente deve ser considerada. O perfil de acilcarnitina é necessário para o recém-nascido de uma mãe com histórico para essas condições.

Lactato e piruvato sanguíneos

O lactato e o piruvato são intermediários importantes em várias vias metabólicas, particularmente na produção de ATP, sob condições anaeróbicas. Portanto, não é surpreendente que a avaliação dessas vias, por meio de análise de lactato no sangue, é uma medida essencial para a investigação de uma suspeita de DMH. Na ausência de hipóxia tecidual, e assumindo que a

amostra foi coletada corretamente, usando um agente antiglicolítico apropriado, o lactato sanguíneo de $> 0,33$ mg/dL deve ser considerado anormal e investigações adicionais devem ser iniciadas.

A acidemia láctica é encontrada em diversos grupos de DMH ([Quadro 24.1](#)) e pode levar a uma acidose metabólica quando a concentração de lactato for superior a 0,56 mg/dL. É um achado frequente em acidemias orgânicas, distúrbios do ciclo da ureia e distúrbios de oxidação de ácidos graxos, como resultado da interferência no metabolismo secundário da coenzima A, sendo muitas vezes acompanhado de cetose. Esses grupos de DMH podem ser rapidamente distinguidos com exames de acompanhamento, tais como ácidos orgânicos, aminoácidos e análise de acilcarnitina.

A acidose láctica primária, por exemplo, é uma alteração no metabolismo do piruvato ou de função de cadeia respiratória, muitas vezes presentes com acidose metabólica grave no período neonatal. Uma característica presente nesse grupo, em oposição aos grupos DMH secundário descritos anteriormente, é que o quadro clínico não está relacionado com a ingestão de proteínas. Na acidose láctica primária, o cálculo de ambos, lactato e piruvato (L:P) e a análise no líquido cefalorraquidiano (CFS) de lactato são como guia para iniciar novas investigações. Deve-se observar que o piruvato é extremamente instável e necessita de amostra com a precipitação imediata do sangue total. No entanto, se a medida exata do lactato e piruvato for realizada, a razão L:P pode dar informações valiosas sobre o estado redox citoplasmático. Uma razão elevada de L:P ($> 3,05$) é sugestivo de um defeito ou deficiência da cadeia respiratória do piruvato carboxilase, com uma relação normal ($< 3,05$), sugerindo um distúrbio de gliconeogênese ou deficiência de piruvato desidrogenase.

Mais informações podem ser adquiridas a partir de avaliação das concentrações de lactato no plasma em relação aos estados alimentados e em jejum. Isso é de uso particular na investigação de doenças de depósito de glicogênio (GSD). Acidemia láctica no estado de jejum é encontrada em GSD tipo I (deficiência de glicose-6 fosfatase), em contraste com a GSD tipo III (deficiência de amilo-1,6-glicosidase), em que o aumento do lactato é mais notável após a alimentação. Ao investigar essas condições, é importante que as amostras sejam coletadas no período pré- e pós-prandial para que a acidemia láctica não seja perdida. É por esta razão que o lactato é uma medida importante em muitos diagnósticos de jejuns de 24 h de perfis metabólitos (a seguir).

Glicosaminoglicanos urinários

As mucopolissacaridoses são um grupo de distúrbios de armazenamento lisossomal caracterizados bioquimicamente pela acumulação de glicosaminoglicanas (GAG) na urina. Clinicamente, apresentam características faciais brutas, incluindo anormalidades esqueléticas, hepatoesplenomegalia e perda auditiva. A maioria das características não está presentes ao nascimento, mas aparece com o decorrer da idade. Se houver suspeita dessas doenças, uma amostra de urina aleatória deve ser recolhida para análise de GAG. Primeiro, é feita uma análise quantitativa, comparando o intervalo de referência relacionado com a idade. Este é, então, acompanhado por eletroforese para identificar os GAG individuais dos padrões típicos característicos de cada doença ([Tabela 24.3](#)). O diagnóstico definitivo é por análise enzimática.

TABELA 24.3 Mucopolissacaridoses

Tipo	Distúrbio	Glicosaminoglicano Urinário	Deficiência enzimática
I	Hurler	Sulfato de dermatano, sulfato de heparina	α -iduronidase
II	Hunter	Sulfato de dermatano, sulfato de heparina	Iduronato sulfatase
IIIA	Sanfilippo A	Sulfato de heparina	Sulfamidase de heparina
IIIB	Sanfilippo B	Sulfato de heparina	N-acetil- α -glicosaminidase
IIIC	Sanfilippo C	Sulfato de heparina	N-acetiltransferase
IIID	Sanfilippo D	Sulfato de heparina	N-acetilglicosamino sulfatase
IVA	Morquio A	Sulfato de queratano	N-acetilgalactosamina 6-sulfatase
IVB	Morquio B	Sulfato de queratano	β -galactosidase
VI	Maroteaux-Lamy	Sulfato de dermatano	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase
VII	Sly	Sulfato de dermatano, sulfato de heparina, sulfato de condroitina	β -glucuronidase

Ácidos graxos de cadeia muito longa plasmáticos

Os ácidos graxos de cadeia muito longa, com aproximadamente ≥ 22 carbonos, são exclusivamente metabolizados por β -oxidação nos peroxissomos. A análise dos AGCML plasmáticos é, portanto, uma importante investigação secundária em suspeitas de doenças peroxissomais. Trata-se de um grupo heterogêneo geneticamente, mas tanto nos distúrbios de biogênese peroxissomal (como síndrome de Zellweger) quanto nos defeitos de proteínas peroxissomais individuais (os mais comuns são ALD ligado ao X), a β -oxidação é prejudicada, levando ao acúmulo de AGCML. A descoberta de uma relação elevada de ácidos graxos C26:C22 é uma clara indicação de disfunção peroxissomal. No entanto, é necessário notar que, embora a

análise do AGCML identifique a presença de um distúrbio peroxissomal, os resultados devem ser vistos em conjunto com os resultados clínicos, de imagem e posterior análise laboratorial, como eritrócitos plasmalógênio, os intermediários de ácidos biliares e ácido pristânico para tornar possível um diagnóstico preciso.

Testes funcionais e de carga

O objetivo dos testes funcionais ou de carregamento é desmascarar DMH que são difíceis de diagnosticar por técnicas convencionais. Eles são mais frequentemente utilizados em situações em que as alterações metabólicas não são claramente anormais e o diagnóstico é incerto, por exemplo, muitos dos transtornos de oxidação dos ácidos graxos, nos quais achados bioquímicos podem ser sutis ou ausentes, quando o paciente está bem. Se oportunidade para coletar amostras for perdida, que é quando o paciente está hipoglicêmico ou agudamente doente, uma rápida análise controlada pode ser realizada para auxiliar no diagnóstico.

Jejum diagnóstico

Durante um diagnóstico de jejum, amostras de sangue são coletadas de 1 em 1 hora. As investigações devem incluir os marcadores do metabolismo intermediário (ácidos graxos não esterificados, hidroxibutirato e lactato), acilcarnitinas e hormônios contrarreguladores (insulina, hormônio de crescimento e cortisol). Ácidos orgânicos urinários e acilcarnitina arterial devem ser medidos no início do jejum. A concentração de glicose sanguínea é monitorada utilizando um dispositivo de teste de ponto adequado para a detecção de hipoglicemia; no entanto, tais resultados devem ser confirmados em laboratório. Devido aos riscos associados a esse procedimento, jejuns para o diagnóstico devem ser realizados sob a supervisão médica em uma unidade especializada. Além de fornecer informações de diagnóstico valioso, uma análise do jejum possibilita avaliação no período de segurança – ou seja, antes do início da hipoglicemia–, e devem ser realizados anualmente em pacientes com distúrbio do armazenamento de glicogênio.

Teste de sobrecarga de alopurinol

Testes de sobrecarga são utilizados para expor um defeito enzimático, onde existe atividade residual. O teste alopurinol pode ser usado desta forma para confirmar o estado heterozigótico em portadoras de deficiência de OTC. A urina é coletada para a medição de orotidina e ácido orótico, antes e após a administração de alopurinol. Embora esta seja uma abordagem segura e não invasiva, nem todos os traços são detectados em mulheres. Esta estratégia, embora ainda em uso, está sendo substituída pela utilização da análise de mutação.

Investigações confirmatórias

Análise enzimática: princípios gerais

A confirmação final do diagnóstico para suspeita de DMH muitas vezes exige análise enzimática. Em alguns casos, o teste de confirmação não é realizado, pois, muitas vezes, o diagnóstico é inferido a partir de um histórico clínico típico e um padrão característico de metabólitos anormais. Em condições como a PKU, a utilização de um procedimento invasivo, como biopsia do fígado, a obtenção do tecido para análise enzimática não contribuirá também para a supervisão do paciente. No entanto, a maioria dos pacientes com uma suspeita de DMH fará a análise enzimática para confirmação do diagnóstico.

A análise enzimática pode ser realizada em vários tipos de tecidos, variando entre células sanguíneas, fígado e músculo, obtidos por biopsia. Uma amostra adequada é de particular importância para DMH específicas de um dado tecido; por exemplo, amostras de biopsia hepática nos distúrbios do ciclo da ureia; e biopsia do músculo ou do fígado para doenças de depósito de glicogênio que são específicas do músculo ou do fígado. Se não for esperado que o paciente com suspeita de DMH sobreviva, é necessário coletar plasma, urina, pele e, se possível, músculo e fígado para biopsias. As biopsias da pele são de particular importância, uma vez que cultura de fibroblastos pode ser estabelecida e o DNA extraído, se necessário.

Galactose-1-fosfato uridil transferase sanguínea. A galactosemia clássica, devido à deficiência na enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (Gal-1-PUT ou GALT), conduz à acumulação de galactose e outros metabólitos tóxicos na introdução de lactose na dieta. No passado, o teste para substâncias reduzidas na urina derivava de um teste rápido para avaliação de galactosemia. Agora, as suspeitas clínicas devem ser urgentemente acompanhadas com testes de confirmação da atividade GALT sanguínea. O médico solicitante deve indicar claramente o *status* de transfusão da criança, uma vez que a transfusão de sangue anterior invalida o resultado. Se uma criança passou por transfusão, pode ser possível inferir o diagnóstico por meio da análise de sangue dos pais e demonstrar se eles são heterozigotos.

Triagem de enzima lisossomal. As doenças de depósito lisossômico são um grupo de 40 diferentes DMH caracterizadas pelo acúmulo de macromoléculas em lisossomos, como resultado de defeitos enzimáticos ou transportadores de proteínas específicas. O material acumulado resulta em um aumento no tamanho e do número destas organelas, conduzindo a disfunção celular e características patológicas subsequentes. Os distúrbios de armazenamento lisossomal são geralmente classificados em função do material acumulado; por exemplo, esfingolipidoses, mucolipidoses e mucopolissacaridoses. Essas condições geralmente se manifestam de forma crônica e progressiva, em muitos casos com neurodegeneração. As principais características clínicas são resumidas no [Quadro 24.6](#).

QUADRO 24.6 Características clínicas e laboratoriais sugestivas de uma possível doença de depósito lisossômico

- Ascite neonatal
- Hidropsia fetal
- Características faciais brutas
- Displasia esquelética
- Hepatoesplenomegalia
- Neurodegeneração
- Opacificação da córnea
- Manchas vermelhas na mácula
- Linfócitos vacuolizados

Diagnósticos deste grupo de distúrbios são muitas vezes difíceis, porque não há uma sobreposição na apresentação clínica de cada doença. A abordagem de *screening* é, portanto, adotada por laboratórios especializados: o que garante a possibilidade máxima de fazer um diagnóstico. Grupos de enzimas lisossomais no plasma e leucócitos são analisados de acordo com as características clínicas; por exemplo, se o paciente tiver neurodegeneração ou presença ou ausência de hepatoesplenomegalia. A escolha de enzimas é adaptada para excluir a maioria das doenças de depósito lisossômico. Essa abordagem requer uma boa comunicação entre o hospital local e laboratório especializado para que uma abordagem sistemática para a investigação seja realizada.

Estudos complementares

Embora na maioria das DMH a deficiência da enzima seja bem caracterizada, ainda há certo número de distúrbios nos quais não houve a identificação da proteína ou do gene mutado. Nessas condições, tais como os que levam à diminuição da síntese de adenosilcobalamina e as características clínicas da acidemia metilmalônica responsiva à cobalamina (classificados como CBLC e CBLC), uma abordagem diferente para confirmar o diagnóstico pode ser realizada. Para distinguir esses diferentes grupos, estudos complementares podem ser realizados em cultura de fibroblastos. O princípio da investigação é comparar a incorporação de uma substância marcadora; neste caso, propionato de etila, em paralelo, culturas de células marcadas e não marcadas. Assim, a classificação do paciente é utilizada para determinar um eventual prognóstico e excluir a doença em outros membros da família. No entanto, é provável que essa abordagem seja substituída, uma vez que o *locus* gênico foi identificado.

Análise de mutação gênica

A análise das mutações está desempenhando um papel cada vez mais importante no diagnóstico de DMH. O uso da nova geração de sequenciamento possibilitou uma abordagem rápida e mais eficaz em termos de custos e está se tornando um dos pilares das vias de diagnóstico.

A análise de mutações tem muitos benefícios para o diagnóstico das DMH. É de grande utilidade no diagnóstico pré-natal, em que a análise de mutações em amostras de vilosidades coriônicas (CVS) pode ser realizada muito mais cedo que o diagnóstico de enzimas realizadas em cultura de amniócitos. Uma vez que a mutação foi definida em *proband* (o primeiro de uma família a ser estudado), testes nos demais membros podem superar a necessidade de amostragem invasiva, como biopsias hepáticas ou testes funcionais que podem resultar em dados ambíguos.

As mutações são classificadas e a correlação genótipo/fenótipo é bem estabelecida, podendo fornecer informações úteis sobre o prognóstico e as opções de tratamento. Em algumas doenças, como MCADD, uma mutação causadora de doença comum (A985G) está presente em muitos casos, e possibilita a utilização de análise de mutação para afirmar o diagnóstico. A abordagem de combinar ensaios de análises metabólicas com mutações confirma o diagnóstico rápido e pode descartar a necessidade de cultura de fibroblastos. No entanto, é possível que surjam problemas quando os heterozigotos compostos são identificados: nesses casos, o significado da evolução clínica e da combinação de mutações pode não estar claro.

DIAGNÓSTICO PRÉ NATAL

A disponibilidade de diagnóstico pré-natal oferece uma série de opções para uma família em que há suspeita de uma doença genética grave. No campo das DMH, o diagnóstico pré-natal é frequentemente solicitado se uma criança previamente afetada tiver um prognóstico ruim, especialmente quando as opções de tratamento são limitadas. Doenças metabólicas hereditárias são geralmente diagnosticadas no pré-natal usando análise enzimática em amniócitos cultivados ou análise de mutação no CVS.

A amniocentese, realizada no primeiro ou segundo trimestre de gestação, fornece amniócitos fetais para cultura. A análise da atividade enzimática pode ser realizada nessas culturas em comparação com referência apropriada para confirmar o diagnóstico. A limitação dessa abordagem é a escala de tempo: a cultura de amniócitos costuma levar 4 a 6 semanas para se estabelecer, levando à ansiedade adicional para a família e tempo limitado para a tomada de decisão. Uma vez que apenas um pequeno número de análises é realizado a cada ano, o diagnóstico pré-natal de DMH utilizando essas técnicas é realizado em apenas alguns centros especializados.

A amostragem do vilo coriônico é realizada geralmente em 9 a 12 semanas de gestação, proporcionando a oportunidade para o diagnóstico precoce e dando mais tempo para aconselhamento e aborto mais seguro, se esta opção for a escolhida. Nessa técnica, as células das vilosidades fetal obtidas por amnioscopia são dissecadas a partir do tecido materno, e o DNA é extraído para análise de mutações. A adesão a técnicas rigorosas é fundamental para evitar a contaminação de células maternas que podem resultar em ambiguidade de diagnóstico.

CONDUTA

Muitas modalidades de tratamento são adotadas para gerir as DMH, dependendo se os resultados da patologia for deficiência do produto, acumulação de metabólitos tóxicos ou uma combinação dos dois. Atualmente, a maioria dos tratamentos permanece sintomática e não curativa.

Estratégias para substituir a falta de um metabólito

Fornecimento de precursor

Reações de catálise enzimáticas procedem a uma taxa de redução maior em sua ausência. Fornecimento de grandes quantidades de precursor pode deslocar a reação no sentido de tornar o produto através de um efeito de ação de massa: em alguns casos, isso é suficiente para melhorar os sintomas.

A hidroxocobalamina é convertida, a partir da sua forma intracelular, em duas de suas formas ativas, metilcobalamina e adenosilcobalamina. Nos distúrbios de cobalamina, o bloqueio para essa conversão leva a uma acumulação de homocisteína, metilmalonato ou ambos, dependendo da posição do bloqueio (Fig. 24.6). Distúrbio da cobalamina C é o mais comum dessas DMH raras. Os pacientes apresentam no período neonatal e nos primeiros anos de vida problemas neurológicos, má alimentação e hipotonia e, muitas vezes, convulsões. Anemia é comum, como o comprometimento de múltiplos órgãos, incluindo rins, fígado e coração. O diagnóstico é sugerido pelo elevado nível de homocisteína plasmática e concentrações de metilmalonato urinário, na ausência de deficiência de hidroxocobalamina. O diagnóstico é confirmado por estudos de fibroblastos de incorporação e diminuição da síntese de adenosil e metilcobalamina. O tratamento com hidroxocobalamina intramuscular periódica conduz a uma redução acentuada em homocisteína e metilmalonato, mas não completa a normalização bioquímica. A melhora clínica é limitada, mesmo em irmãos tratados afetados prospectivamente.

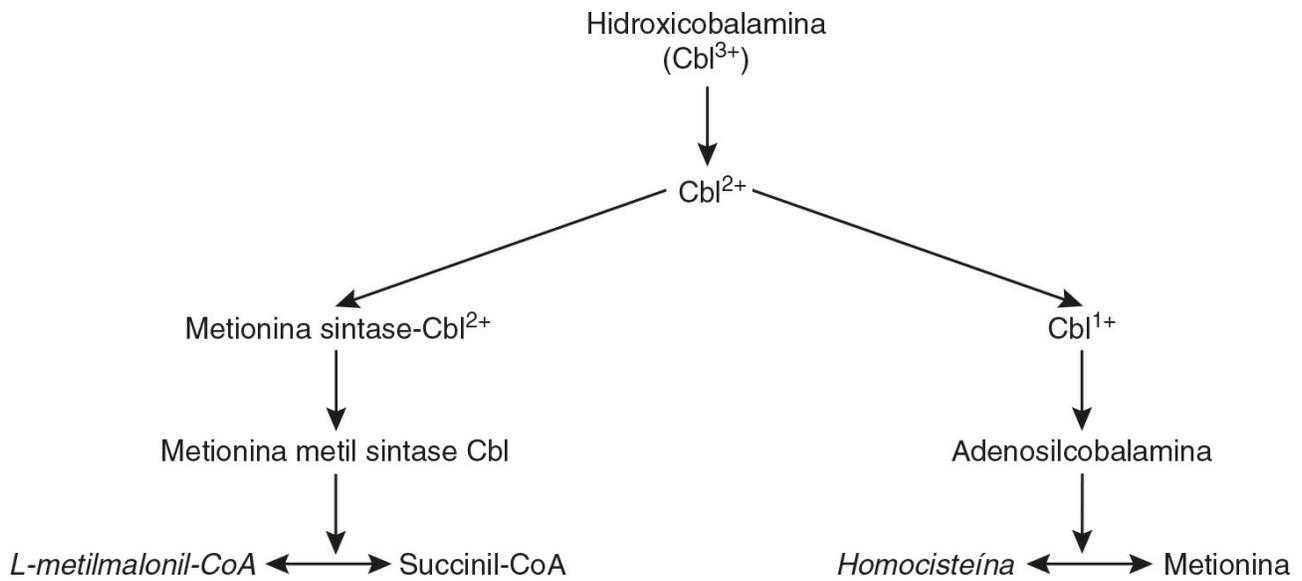


FIGURA 24.6 ■ Metabolismo da cobalamina.

Substituição do metabólito

A substituição do produto deficiente de uma via bloqueada é outra solução para o tratamento de algumas DMH: ele efetivamente contorna o bloqueio. A sua eficácia depende de o produto estar disponível e ser administrado de uma forma a ser ingerido pelo paciente e, em seguida, chegar a seu local de ação para ser utilizado.

Essa abordagem é utilizada na doença congênita de glicosilação (CDG) Ib (deficiência isomerase fosfomanose). A glicosilação é um processo essencial para o corpo, uma vez que quase todas as proteínas que são secretadas ou ligadas à membrana são dependentes dos glicanos (cadeias laterais de hidratos de carbono) para a atividade normal. A produção de glicoproteínas começa com a produção do precursor de oligossacarídeo e a sua transferência para a cadeia polipeptídica emergente do retículo endoplasmático, com subsequente modificação dentro do complexo de Golgi para produzir o glicano desejado. Defeitos dessa via foram primeiramente estabelecidos ao examinar transferrina, que tem dois glicanos com quatro resíduos de ácido siálico. Defeitos na glicosilação resultam na variação do número de resíduos de ácido siálico, o que afeta a carga das proteínas. Isso pode ser detectado utilizando focalização isoelétrica, que mostra bandas adicionais. Crianças com CDG Ib apresentam vômitos recorrentes e diarreia, coagulopatia, perda de proteínas por enteropatia, hipoalbuminemia, retardo no crescimento e hipoglicemia hiperinsulinemia. A fibrose do fígado foi também observada. O tratamento eficaz com manose bucal ignora o bloqueio, substituindo o produto em falta (Fig. 24.7). Clinicamente, há uma redução da diarreia e vômito com o aumento do crescimento. Bioquimicamente, a focalização isoelétrica padrão normaliza a produção glicano além do bloqueio normalizado. As concentrações plasmáticas de antitrombina III, a causa da coagulopatia, também retornam aos níveis normais.

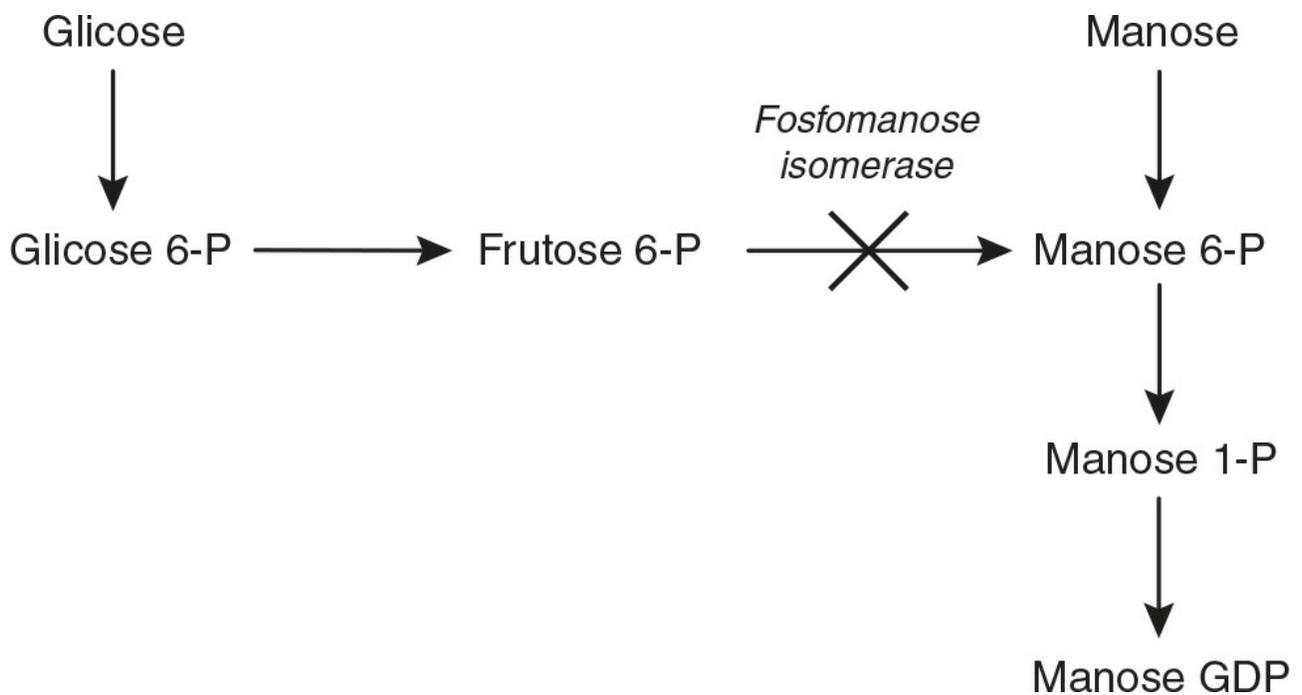


FIGURA 24.7 ■ Terapia com manose para CDG Ib (deficiência fosfomanose isomerase). A manose é fosforilada pela hexoquinase para manose-6-fosfato, ultrapassando, assim, o bloqueio. GDP, guanosina 5'-difosfato; P, fosfato.

Na deficiência de diidropteridina redutase, há uma redução na reciclagem de biopterina, o cofator essencial para fenilalanina hidroxilase, a enzima responsável pela conversão de fenilalanina em tirosina, resultando em fenilcetonúria. Além disso, biopterina é o cofator essencial para dois outros hidroxilases no corpo; ou seja, tirosina e triptofano hidroxilases, necessários para a produção de L-DOPA e 5-hidroxitriptofano (5-HT), respectivamente. Estas são, por sua vez, convertidas em dopamina e serotonina, que são dois principais neurotransmissores no cérebro. Deficiência de diidropteridina redutase foi originalmente denominada PKU maligna, mas com a introdução da triagem da PKU na década de 1970, tornou-se evidente que havia pacientes muito raros que apresentavam atraso no desenvolvimento, hipotonia axial e distonia, apesar de um ótimo controle da fenilalanina na dieta. Agora, todos os recém-nascidos com hiperfenilalaninemia detectados no teste do pezinho são sujeitos à análise de biopterina, geralmente realizada em manchas de sangue seco, medindo no total de biopterinas. Deficiência de diidropteridina redutase é controlada com uma dieta restrita em fenilalanina e suplementação com 5-HT e L-DOPA. Este último é administrado em combinação com carbidopa na razão de 4: 1. A carbidopa é um inibidor de descarboxilase periférica, o que reduz a conversão periférica de L-DOPA em dopamina, aumentando, assim, a quantidade de L-DOPA que chega ao cérebro e reduzindo os efeitos secundários, que incluem náuseas, vômitos, hipertensão postural, distonia e distúrbio psicológico. O incremento de dose deve ser pequeno, pois os pacientes, inicialmente, são muito sensíveis ao efeito do tratamento devido à super-regulação de receptores. As dosagens são monitoradas clinicamente através da análise dos produtos de degradação da dopamina e da serotonina; isto é, ácido homovanílico (HVA) e o ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HIAA), no LCR. Uma dose ligeiramente maior da L-DOPA é dada em comparação com 5-HT, para mimetizar as quantidades ligeiramente mais elevadas no interior do cérebro. Além disso, o ácido fólico é necessário para combater a deficiência de folato central nessa condição.

A substituição do produto ausente também é usada nas convulsões por deficiência de 5-fosfato-oxidase dependente de fosfato de piridoxal em piridoxamina. Fosfato de piridoxal é a forma ativa de piridoxina, requerida para várias reações essenciais no corpo e em especial no cérebro. Deficiência piridoxamina de 5-fosfato-oxidase apresenta convulsões devastadoras, que podem ser tratadas com fosfato de piridoxol oral, com resultado eficaz. A suspensão de convulsões é imediata e dramática, mas associada à hipotonia transitória e apneia. O tratamento deve ser iniciado com equipamento completo de reanimação disponível.

A substituição do produto ausente no útero tem sido bem-sucedida na deficiência de 3-fosfoglicerato desidrogenase, uma disfunção na biossíntese de serina, caracterizada por microcefalia congênita, grave retardamento psicomotor e convulsões intratáveis. O tratamento de crianças afetadas com serina-L oral revelou-se eficaz na prevenção das crises: no entanto, o desenvolvimento não é normalizado e a microcefalia congênita sugere crescimento prejudicado do cérebro fetal no útero. Foi demonstrado que administrar serina-L para a mãe durante a gravidez pode minimizar a diminuição do crescimento da cabeça do feto no útero, resultando em desenvolvimento neurológico normal. A investigação diagnóstica para essa condição é a análise da concentração de serina no LCR.

Análogos sintéticos

Não é possível a substituição direta do produto, devido a dificuldades com a absorção e desnaturação quando exposta à acidez do estômago e enzimas digestivas. Análogos sintéticos do produto ausente são, no entanto, utilizados em algumas circunstâncias. Deficiência de N-acetilglutamato sintetase (NAGS) é um defeito do ciclo da ureia raro que pode manifestar crises hiperamonêmicas devastadoras. N-acetilglutamato é um ativador essencial para carbamoilfosfato sintetase, a segunda enzima da via do ciclo de ureia (Fig. 24.1). Carbamilglutamato, um análogo sintético da N-acetilglutamato, é um tratamento eficaz para a deficiência de NAGS. Ele possibilita a ativação de carbamoil fosfato sintetase na ausência da enzima funcionante de NAGS, reduzindo o risco de hiperamonemia e melhora do resultado neurológico. Em acidemias orgânicas, hiperamonemia pode ocorrer como resultado de inibição de NAGS secundário; carbamilglutamato é usado em seu controle.

Agonistas de receptores podem ser utilizados onde o local de ação de um produto deficiente é um receptor. A descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AADC) converte 5-HT em serotonina e L-DOPA em dopamina. As características clínicas da deficiência de AADC incluem crises intermitentes de oculogírica, distonia, hipotonia generalizada, atraso no desenvolvimento e disfunção autonômica. O diagnóstico é indicado por baixas concentrações dos produtos de degradação de neurotransmissores, HVA e 5-HIAA no LCR. Agonistas do receptor de dopamina, tais como pramipexol e rotigotina, são usados para reduzir a frequência de crises e melhorar os movimentos voluntários; no entanto, os benefícios ainda são variáveis.

Metabólitos alternativos

Outra estratégia empregada no tratamento das DMH é a utilização de um produto alternativo para contornar o bloqueio. O exemplo clássico é o uso de uma dieta cetogênica em deficiência de transportador de glicose tipo 1 (GLUT1), um transportador de membrana que leva a glicose através da barreira hematoencefálica: a proteína deficiente causa uma hipoglicemia cerebral, com concentração normal de glicose no plasma. A apresentação é na infância com epilepsia, atraso no desenvolvimento global e distúrbios de movimento complexos. O diagnóstico requer a medição simultânea de glicose plasmática e no LCR, o que revela diminuição na razão LCR:plasma de glicose. Embora a glicose seja o combustível ideal para o cérebro, as cetonas podem ser usadas para gerar energia, entrando no cérebro através do transportador de monocarboxilato (MCT1), evitando, assim, o bloqueio (Fig. 24.8). A dieta cetogênica promove cetogênese por restrição de carboidratos (em geral, uma proporção de 4:1 de gordura e proteína combinada e carboidratos), com melhora clínica no controle das crises, desenvolvimento e movimentos. A condição tende a se estabilizar após a puberdade, mas o grau de comprometimento residual é altamente variável.

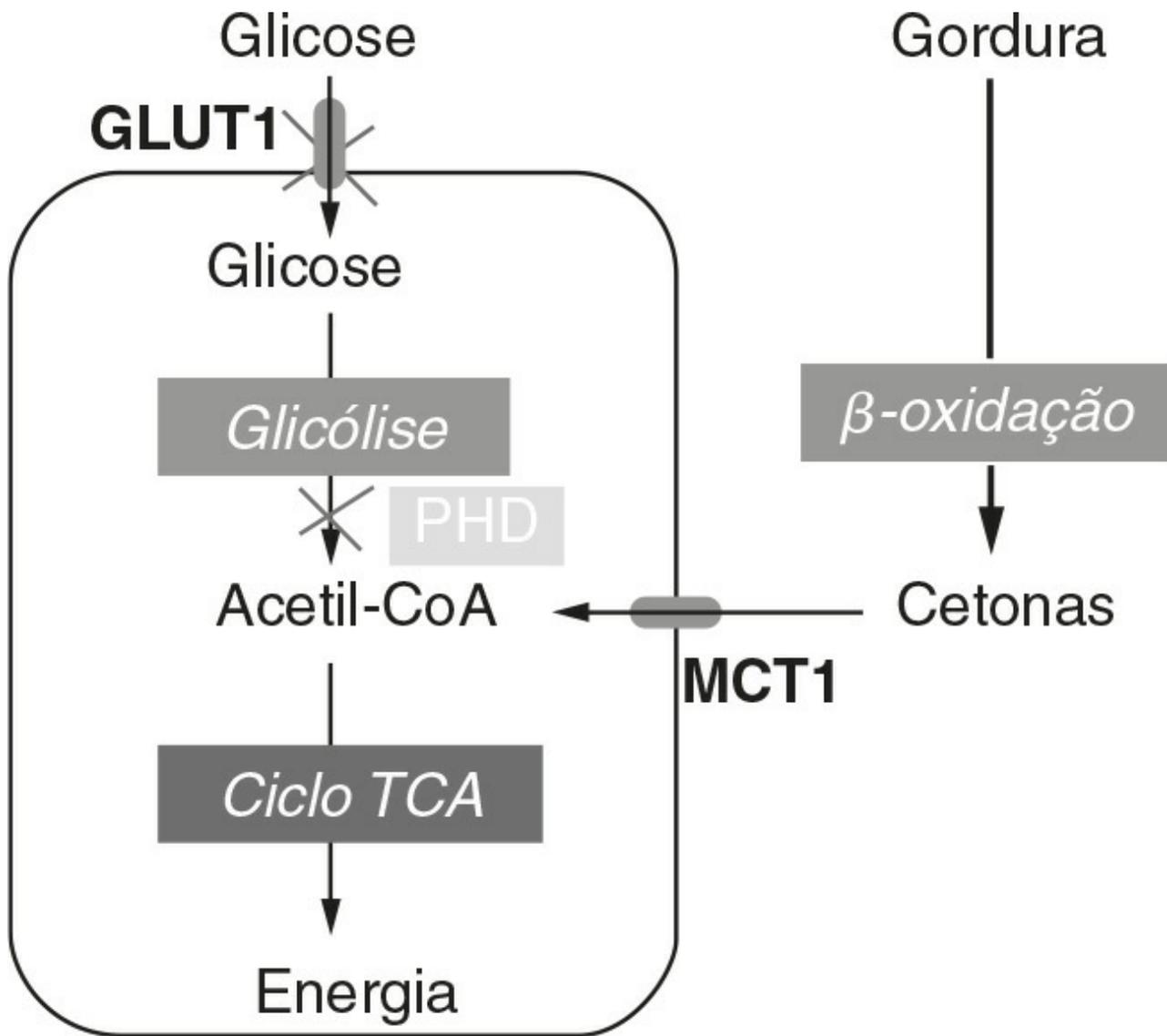


FIGURA 24.8 ■ Fornecimento alternativo de combustível utilizando cetonas nas deficiências de GLUT1 e piruvato desidrogenase. PDH, piruvato-desidrogenase; GLUT1, proteína transportadora de glicose 1; MCT1, transportador de monocarboxilato 1; Ciclo TCA, ciclo de ácido tricarboxílico.

Dietas cetogênicas são igualmente utilizadas na deficiência de piruvato desidrogenase, ignorando a glicólise.

Inibidores da quebra do metabólito

Bloqueio de enzimas nas DMH não costuma ser completo, e, geralmente, algum produto é produzido. Impedir ou atrasar a degradação do produto pode ter efeitos terapêuticos úteis. Na deficiência AADC descrito anteriormente, é possível utilizar uma combinação de agonista da dopamina e um inibidor de monoamina oxidase, como tranilcipromina em associação. O último evita a quebra natural de dopamina e serotonina e, portanto, aumenta suas concentrações. Isso tem o efeito positivo de reduzir a frequência de crises oculogíricas e melhorar o tônus muscular.

Terapia de reposição enzimática

A substituição da enzima ausente é uma potencial solução para a gestão das DMH, mas muitos obstáculos precisam ser superados, incluindo a produção, a purificação e a segmentação da enzima. O acesso ao SNC através da barreira hematoencefálica continua a ser um desafio técnico. Há quase 40 anos, notou-se que a cocultura de fibroblastos de pacientes com síndrome de Hurler e Hunter mutuamente tiveram as alterações corrigidas *in vitro*, sugerindo a existência de uma substância que se difundia e poderia corrigir o bloqueio. Vinte anos mais tarde, a primeira terapia de reposição enzimática (TRE) tornou-se comercialmente disponível. A doença de Gaucher (deficiência de glicocerebrosidase) tem sido o precursor do número cada vez maior de condições consideradas para TRE. Armazenamento de glicocerebrosídeo ocorre no fígado, baço e medula e, em duas das três formas, no cérebro. O tipo 1 é o mais comum, apresentando-se com hepatoesplenomegalia, anemia, infiltração pulmonar e alterações ósseas: o cérebro não está envolvido. O tipo 1 é prevalente na população judaica Ashkenazi. O tipo 2 progride rapidamente, com comprometimento neurológico grave e hepatoesplenomegalia. O tipo 3 tem envolvimento cerebral, mas um curso mais suave. A herança de todas as três formas é autossômica recessiva; o diagnóstico é feito por meio da medição da atividade glicocerebrosidase em leucócitos.

A ausência de envolvimento cerebral no tipo 1 tornou-o um alvo certo para ERT, pois a enzima não atravessa a barreira hematoencefálica. A enzima utilizada é uma forma recombinante modificada da glicocerebrosidase de placenta humana, com uma sequência terminal em manose para melhorar o direcionamento lisossomal após a absorção pelos macrófagos. A absorção de glicoproteínas é mediada através de receptores específicos de hidratos de carbono, que estão presentes em macrófagos. A terapia de reposição enzimática revolucionou a gestão de tipo 1 da doença de Gaucher, com melhora em parâmetros hematológicos, regressão de organomegalias e redução da dor óssea. A enzima é administrada quinzenalmente por meio de uma perfusão intravenosa, inicialmente no hospital, depois em casa, utilizando uma equipe de enfermagem a domicílio. Alguns indivíduos produzem anticorpos para a proteína de enzima, mas, geralmente, podem continuar com a terapia.

Doença de Fabry (deficiência de α -galactosidase) é outra condição para a qual a ERT tem sido utilizada. Anteriormente, o tratamento era de suporte, incluindo diálise e o uso de analgésicos. A terapia de substituição enzimática é eficaz na redução das concentrações plasmáticas de glicoesfingolípídeos e preservação da função renal, melhorando a condução cardíaca e redução da dor.

Enzimas de substituição têm sido desenvolvidas para outras doenças de depósito lisossômico, incluindo: síndrome de Hurler (deficiência α -iduronidase); síndrome de Hunter (deficiência iduronato-2-sulfatase); síndrome de Morquio A (deficiência de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase); síndrome de Maroteaux Lamy (deficiência de N-acetilgalactosamina-4-sulfatase); síndrome de Pompe (deficiência de maltase ácida) e doença Wolman (deficiência de lipase ácida lisossomal). Atualmente, um pequeno número de pacientes já foi tratado por períodos relativamente curtos. Espera-se que o tratamento precoce impeça o armazenamento e, portanto, apresente ótimos resultados; no entanto, para as condições com comprometimento neurológico, a falta de penetrância cerebral continua a ser uma preocupação.

Suplementação de cofator

Muitas enzimas têm vitaminas como cofatores que são essenciais para a função normal. Suplementação de cofator pode aumentar a atividade enzimática residual em pacientes com deficiência. Embora a resposta absoluta possa ser muito pequena, pelo fato de as características clínicas, muitas vezes, terem apenas baixos níveis de atividade da enzima (< 5%), até mesmo um pequeno aumento (p. ex., 1% da atividade normal) pode vir a ser clinicamente significativo.

Os pacientes podem ter deficiências sensíveis que são totalmente corrigíveis, administrando o cofator de enzima. Algumas condições podem ser caracterizadas pela sua resposta à suplementação com o cofator. Um exemplo é a homocistinúria (deficiência cistationina β -sintase), que é classificada como sendo responsiva ou não à piridoxina. Em pacientes que respondem à piridoxina, há uma redução na concentração de homocisteína plasmática em jejum e hipermetioninemia característica, sobre a suplementação de piridoxina. Um desafio à piridoxina deve ser realizado em todos os pacientes novos, com medições de homocisteína plasmática e concentrações de metionina antes, durante e após a suplementação. Alguns pacientes apresentam uma resposta parcial com piridoxina.

Uma vez que o diagnóstico tenha sido estabelecido, cofatores são rotineiramente dados em uma série de DMH, a fim de avaliar se algum benefício clínico pode ser adquirido por meio de suplementação (Tabela 24.4).

TABELA 24.4 Suplementação de vitamina como cofatores, os quais podem ser benéficos em disfunções metabólicas hereditárias

Cofator	Distúrbio
Ácido ascórbico	Tirosinemia tipo III Tirosinemia transitória em recém-nascido Acidose láctica congênita

Biotina	Deficiência de biotinidase Deficiência carboxilase múltipla Acidemia propiônica Deficiência de piruvato carboxilase
Biopterina	Deficiência fenilalanina hidroxilase
Cobalamina	Acidúria metilmalônica
Folato (administrada com ácido fólico)	Deficiência diidropteridina redutase Deficiência monofosfato uridina sintase Deficiência tetraidrofolato metileno redutase Deficiência metionina sintase Hiperoxalúria primária tipo I
Piroxidina	Homocistinúria (deficiência cistationina β -sintase) Deficiência ornitina aminotransferase Convulsão responsiva à piroxidina
Piridoxal fosfato	Deficiência piridox(am)ina 5'-fosfato oxidase
Riboflavina	Acidúria glutárica tipo I Deficiência acil-CoA desidrogenase múltipla Acidose láctica congênita
Tiamina	Acidose láctica congênita Doença da urina do xarope de bordo Deficiência de piruvato desidrogenase
Tocoferol	Deficiência de glutadiona sintetase
Ubiquinona	Doença mitocondrial

Transplante de órgão

As enzimas purificadas para a terapia de reposição estão disponíveis para apenas um número muito pequeno de DMH. Uma forma mais agressiva de substituição enzimática é o transplante de órgãos. O órgão mais envolvido é o fígado, pois é o principal local de processos metabólicos; por exemplo, o ciclo da ureia. É importante examinar se existem manifestações extra-hepáticas significativas da doença para que o transplante seja considerado. Se a enzima for expressa em outros tecidos, pode ser que o transplante melhore a função enzimática hepática, mas não vai alterar os efeitos prejudiciais. A importância da morbidade extra-hepática é demonstrada por acidemia metilmalônica, em que o transplante de fígado não consegue evitar descompensações neurológicas. Em contraste, o risco de transplante de fígado após acidente vascular encefálico em acidemia propiônica parece muito menor, embora a deficiência enzimática afete a mesma via catabólica (Fig. 24.9). Corrigir a alteração no fígado abole a descompensação metabólica, permitindo assim uma dieta livre. Concentrações de propionato no liquor não são completamente normalizadas e, portanto, tem sido sugerido não seguir a dieta pós-transplante, mas continuar com modesta restrição proteica, o que poderia abolir os riscos de mais sequelas neurológicas.

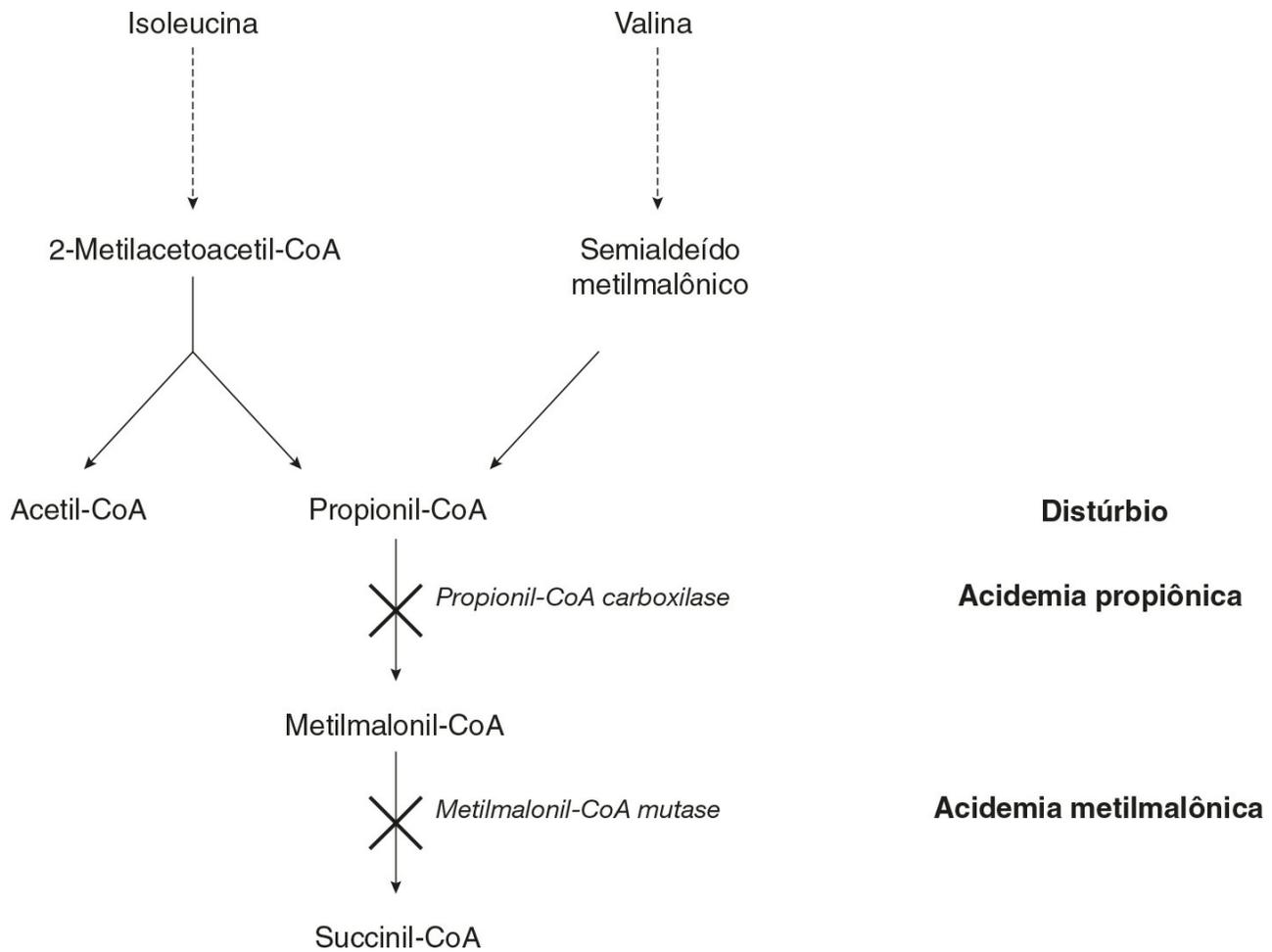


FIGURA 24.9 ■ Metabolismo da isoleucina e valina, apresentando a posição do bloqueio enzimático nas acidemias propiônica e metilmalônica.

O transplante de fígado pode também ser utilizado em falhas no ciclo da ureia, mas a decisão quanto ao transplante depende da gravidade da falha, a extensão dos danos preexistentes de crise hiperamonêmica anterior e futuros riscos de complicações a longo prazo. A taxa de sobrevivência para transplante de fígado melhorou drasticamente e, em crianças, é citado como sendo > 95% em 5 anos. No entanto, após o transplante, os doentes necessitam de terapia imunossupressora ao longo da vida para evitar a rejeição, o que aumenta a possibilidade de sepses e o desenvolvimento de doença linfoproliferativa significativa. A utilização de transplante parcial do fígado, isto é, o transplante de um doador sem remover lóbulo do fígado nativo, tem a vantagem adicional de corrigir o defeito metabólico (100% de atividade hepática não é necessário para a função normal), enquanto o fígado original é deixado (que é de outra maneira saudável) *in situ*. Um transplante de fígado parcial também tem potencial, sendo a terapia genética uma prática padrão para possibilitar que os medicamentos antirrejeição sejam interrompidos e o lóbulo transplantado não sofra rejeição.

Uma alternativa ao transplante de um fígado inteiro, ou um lóbulo do fígado, é o transplante de hepatócitos. Os recém-nascidos que apresentam deficiência de OTC têm um prognóstico muito carente. A mortalidade é extremamente alta e, mesmo em pacientes tratados de forma prospectiva (incluindo aqueles que recebem um transplante de fígado, nos primeiros 6 meses de vida), danos neurológicos permanecem. Transplante de hepatócito tem sido usado como uma ponte para o transplante de órgãos. Hepatócitos doados são infundidos na circulação hepática para semear no fígado nativo. Algumas dessas células se enxertam e se replicam, aumentando, assim, a atividade da enzima dentro do fígado. Esta técnica tem sido utilizada para estabilizar os bebês e para evitar as crises hiperamonêmicas antes do transplante, o que geralmente leva à morte em até 6 meses de idade. A evolução neurológica é considerada boa. Espera-se que mais refinamento de tal técnica possa permitir efeitos de longa duração que evitar a necessidade de transplante cirúrgico posteriormente. Em condições em que há destruição do fígado, o transplante pode ser benéfico, uma vez que o órgão pode responder a um estímulo para a regeneração. O transplante de hepatócitos seria apropriado para várias doenças hereditárias, incluindo a síndrome de Crigler-Najjar, tipo da doença de armazenamento de glicogênio tipo Ia e doença Refsum infantil. A imunossupressão ainda é necessária, mas, com o transplante de fígado auxiliar, existe o potencial para a retirada dos imunossupressores quando a terapia genética for possível, uma vez que o fígado nativo permanece *in situ*. Outra vantagem do transplante de hepatócitos é que fígados que são considerados inadequados para o transplante podem ser utilizados como uma fonte de hepatócitos saudáveis, como lóbulos de fígados de adulto para crianças.

O transplante de medula óssea tem sido utilizado em uma série de distúrbios lisossomais, alterando fundamentalmente a história natural dessas condições. Transplante de medula óssea tem uma vantagem sobre TRE, em que um pequeno número de células-tronco passa pela barreira hematoencefálica e, por conseguinte, tem a capacidade de melhorar o resultado neurológico. O transplante de medula óssea tem sido tentado em quase todos os distúrbios lisossomais, mas foi ineficaz em algumas pessoas, especialmente aquelas em que há neurodegeneração rápida e grave, tal como a síndrome San Filippo (MPS III). O transplante de medula óssea tem sido bem-sucedido no MPS do tipo I, que é a condição lisossomal modelo para o transplante de medula óssea, mas precisa ser realizado no início, de preferência dentro dos primeiros 12 a 18 meses de vida. No entanto, o transplante de medula óssea não ameniza todos os problemas desta condição, incluindo a doença articular e problemas de coluna.

Terapia gênica

A correção de distúrbios de um único gene por terapia gênica (Cap. 43), substituindo a cópia defeituosa do gene por uma cópia totalmente funcional, continua a ser o objetivo final para o tratamento das DMH. Os desafios técnicos são consideráveis; por exemplo, o gene da fibrose cística foi clonado pela primeira vez no final da década de 1980, a terapia gênica foi iniciada cerca de 20 anos mais tarde, permanecendo em desenvolvimento.

A primeira condição para a qual a terapia gênica foi utilizada clinicamente foi para a deficiência de adenosina desaminase (ADA), uma das causas da doença da imunodeficiência combinada grave (SCID). Esta apresenta um comprometimento combinado com imunidade humoral e celular. Trata-se de uma deficiência que prejudica a imunidade humoral e celular, apresentando múltiplas infecções recorrentes com risco de vida. O transplante de medula óssea apresenta boas chances de cura completa; no entanto, se nenhum doador histocompatível for encontrado, a terapia ADA modificada por PEG com polietilenoglicol (PEG-ADA) é administrada a cada 1 ou 2 semanas, por injeção intramuscular. Ensaios de terapia gênica começaram na década de 1990, e envolveram a cultura e a coleta de células T do sangue periférico de pacientes, com a inserção de um gene ADA funcionante, por meio de vetor retroviral, e a reinfusão no paciente. Isso melhorou a função imune dos pacientes, mas exigia tratamentos repetidos, pois os linfócitos apresentam uma vida útil finita de alguns meses. A técnica foi desenvolvida usando a transferência de genes em células-tronco que têm um tempo de vida ilimitado. No entanto, o vetor retroviral é inserido aleatoriamente no DNA das células. Quatro crianças desenvolveram leucemia posteriormente, pelo fato de o gene ter sido inserido em um oncogene e, conseqüentemente, alterar o controle do mesmo. O desenvolvimento posterior e o aperfeiçoamento de tecnologias de transferência de genes têm permitido essa transferência com mais segurança e eficiência, com 70% de melhora suficiente da função imune sem precisar fazer uso da PEG-ADA. Não há sintomas adversos graves que foram relatados com o uso de vetores refinados. Ensaios de terapia genética estão em andamento para mais DMH.

Outras terapias moleculares

Mutações *non sense* criam um códon de parada que produzem truncamento, gerando uma proteína não funcionante. Estima-se que mutações *non sense* são responsáveis por 5 a 15% de mutações causadoras de doenças. Foi reconhecido que os aminoglicosídeos poderiam influenciar a habilidade de leitura através de um códon de parada prematuro e, assim, produzir uma proteína normal. É importante ressaltar que isso afeta somente os prematuros, e não códons normais de parada. O subsequente desenvolvimento de pequenos códons de parada prematura tem mostrado que o aumento de enzimas afetadas por quantidades pequenas pode reduzir a gravidade das doenças. Ensaios clínicos em pacientes com fibrose cística têm sido promissores e um potencial teste para as DMH secundárias, e o uso em mutação *non sense* está sendo planejado.

A *éxon skipping* é outra técnica para aumentar a produção de proteína em funcionamento, que mascara a falha do éxon que contém a mutação de adição ou deleção (denominada *frameshift*, do inglês), usando pequenos fragmentos do DNA (oligonucleotídeos *antisense*). Desviar a mutação *frameshift* facilita a leitura dos éxons restantes. Trabalhos em modelos animais confirmaram essa hipótese e, atualmente, ensaios clínicos estão sendo iniciados na distrofia muscular de Duchenne e doença de Huntington.

Estratégias para reduzir a formação de metabólitos tóxicos

Redução de carga metabólica

Para DMH em que as conseqüências patológicas estão relacionadas com a acumulação de substâncias tóxicas, uma das estratégias terapêuticas mais simples e mais utilizadas é a diminuição da carga sobre o bloqueio da via afetada, através da redução da quantidade de substrato a ser processado pela referida enzima. A fenilcetonúria é o exemplo clássico: as concentrações de fenilalanina no sangue são reduzidas, limitando a fenilalanina, por restrição rígida de proteína da dieta normal. A fenilalanina é um aminoácido essencial e não deve ser removida da dieta completamente; assim, uma pequena

quantidade de proteína natural deve ser consumida para fornecer os precursores de fenilalanina. A determinação das concentrações de fenilalanina no sangue é realizada para monitorar o controle dietético, geralmente por meio de amostras de sangue do dedo coletadas nos cartões de Guthrie, que são enviados para o laboratório pela família. Os suplementos de aminoácidos livres para fenilalanina são prescritos para prevenir a deficiência na dieta da restrição proteica grave. A disponibilidade de alimentos com baixa de fenilalanina artificial sobre prescrição médica apresenta melhora de sua tolerância, devido à sua variedade e maior aceitação pelo paciente.

A redução da carga metabólica também é utilizada de forma aguda em certo número de condições que se apresentam descompensações. Em defeitos do ciclo da ureia, o consumo de proteína é interrompido durante o estágio inicial; enquanto outras estratégias de tratamento ajudam a reduzir que a hiperamonemia tenha efeito. Uma abordagem semelhante é utilizada em acidemias orgânicas para reduzir a produção de ácido orgânico. Uma vez que a recuperação é evidente, a proteína é reintroduzida e a ingestão é aumentada gradualmente. A retirada da proteína por mais de 72h exacerba catabolismo, incluindo o da proteína muscular, com aumento ainda da produção de ácidos orgânicos (ou de amoníaco, em defeitos do ciclo da ureia). É prática habitual, portanto, a introdução de algumas proteínas após 48 a 72h para promover o anabolismo. Os doentes com os bloqueios mais graves ainda são capazes de tolerar 0,5 g/kg/24 h de proteína para os requisitos de síntese e reparação, sem antecipar mais descompensação.

Bloqueio da formação de metabólitos tóxicos

Na tirosinemia tipo I, a deficiência de fumarilacetoacetase resulta na acumulação de fumarilacetoacetato, que provoca toxicidade hepatorenal. Nitisinona (NTBC) é um medicamento utilizado para evitar a produção desses metabólitos tóxicos, por meio do bloqueio da via catabólica da tirosina em uma fase anterior (4-hidroxfenilpiruvato dioxigenase) (Fig. 24.10). Isso significa que o paciente tem como resultado à forma mais grave, tirosinemia tipo I; para o fenótipo mais suave, tirosinemia tipo III. Clinicamente, tirosinemia tipo I apresenta-se com descompensação metabólica aguda, associada a comprometimento grave do fígado e insuficiência renal e, a longo prazo, o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. O quadro clínico de tipo III é muito mais suave, com algum comprometimento neurológico relatado em alguns pacientes: fígado e doença renal não são características. Em continuidade do bloqueio do catabolismo da tirosina, em uma fase mais precoce, uma dieta com baixo teor de tirosina é ainda necessária, mas a necessidade de transplante de fígado por carcinoma hepatocelular é drasticamente reduzida. Paradoxalmente, em pacientes com tirosinemia tipo I mais amena, que se manifesta mais tardiamente em neonatos, a fibrose hepática ocorre antes da manifestação e da introdução de NTBC.

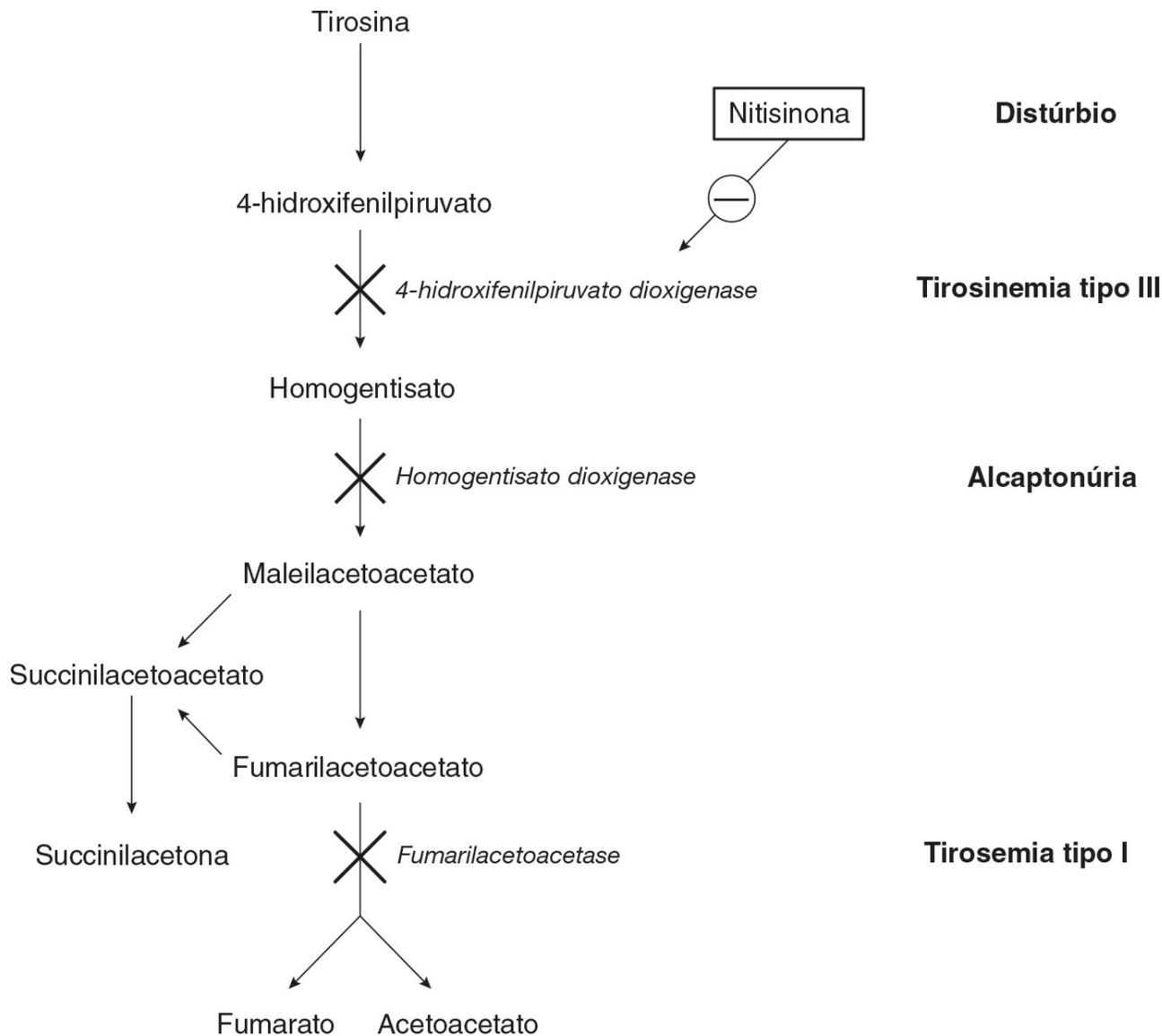


FIGURA 24.10 ■ Bloqueio da produção de metabólitos tóxicos: a nitisinona bloqueia o catabolismo de tirosina no nível de 4-hidroxiifenilpiruvato dioxigenase, impedindo, assim, a produção de metabólitos tóxicos maleilacetoacetato e fumarilacetoacetato; isso modifica o fenótipo clínico da tirosinemia mais grave tipo I para a mais branda tipo III.

Da mesma maneira, tirosinemia tipo III tem um fenótipo mais suave que alcaptonúria, causada por deficiência de homogentisato dioxigenase, a terceira enzima da via (Fig. 24.10). Essa herança recessiva foi uma das condições em que Garrod baseou sua teoria em doenças metabólicas hereditárias, que se manifestam clinicamente por escurecimento da urina (geralmente sob a forma de coloração em fraldas). A longo prazo, o escurecimento da esclera e da cartilagem da orelha é observado, com escurecimento subsequente da pele, especialmente sobre o nariz, bochechas e axilas. Em alcaptonúria, o envolvimento conjunto leva à artrite, que pode ser altamente debilitante. Baixas doses de NTBC estão sendo avaliadas no tratamento desta doença.

Bloqueio do sítio de ação de metabólitos tóxicos

Os efeitos de metabólitos tóxicos podem ser limitados através do bloqueio do seu local de ação. Um exemplo dessa estratégia é a utilização de dextrometorfano no controle de defeito não cetônico de clivagem de glicina que resulta em concentrações plasmáticas elevadas, causando hiperglicinemia. A glicina é um neurotransmissor com um efeito central excitatório e efeito periférico inibitório. Concentrações excessivas, portanto, resultam em crises com hipotonia. Crianças classicamente apresentam aumento dos movimentos fetais (convulsões uterinas), soluços e apneias progressistas nos primeiros dias após o nascimento, antes de desenvolver encefalopatia e profundo atraso global do desenvolvimento, a longo prazo. O benzoato de sódio é usado para reduzir os níveis de glicina, mas com pouco efeito a longo prazo. A utilização de antagonistas parciais do N-metil-D-aspartato (NMDA), o sítio de ligação de glicina, por exemplo, dextrometorfano e cetamina, pode melhorar o controle das crises, mas pouco é feito para melhorar o resultado do desenvolvimento.

Estratégias para remover substâncias tóxicas

Pode não ser possível reduzir a produção de toxina em descompensação aguda; então, é necessária uma rápida eliminação de metabólitos tóxicos. Isso pode ser feito com a utilização de fármacos que possibilitam vias alternativas de excreção, com diálise e hemofiltração.

Fármacos

A terapia com carnitina é amplamente utilizada no controle de DMH para a conjugação de metabólitos tóxicos e para facilitar a sua depuração da urina como conjugados de carnitina. Essa abordagem terapêutica é utilizada principalmente em acidemias orgânicas; por exemplo, acidemia propiônica e acidúria glutárica tipo I. Glicina é usada de modo semelhante em acidemia isovalérica. Em defeitos do ciclo da ureia, benzoato de sódio e fenilbutirato de sódio são usados para conjugar com glicina e glutamina, respectivamente, que podem, então, ser excretados na urina, ignorando o ciclo da ureia e reduzindo a sua carga metabólica (Fig. 24.11). No entanto, como a conjugação pode ocorrer precocemente em recém-nascidos, esses fármacos podem revelar-se menos eficazes no período neonatal. Em acidemias orgânicas, essa estratégia de tratamento é usada para ajudar a controlar hiperamonemia, podendo causar vômitos, o que é suficiente para iniciar um estado de descompensação metabólica.

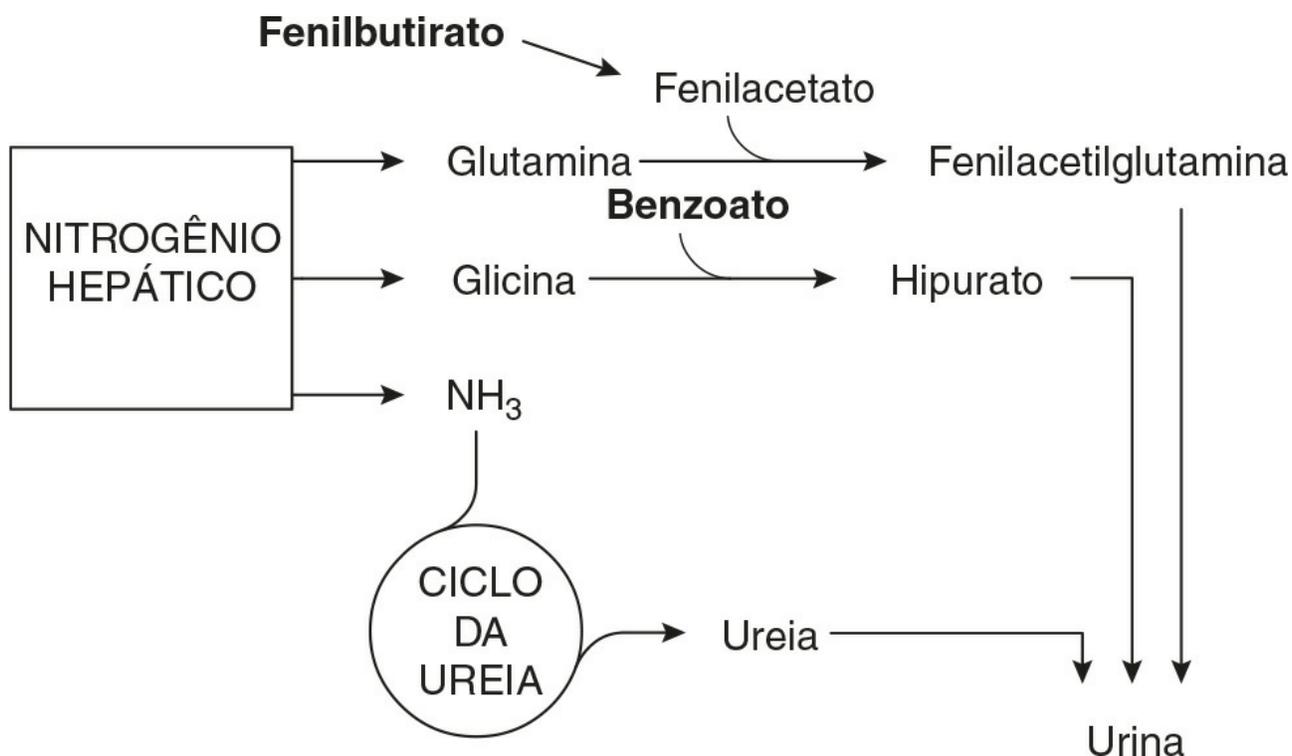


FIGURA 24.11 ■ Terapia da via alternativa em defeitos no ciclo da ureia; o fenilbutirato é metabolizado em fenilacetato, que pode combinar com a glutamina, permitindo a este último ser excretado como fenilacetilglutamina; o benzoato pode combinar-se com glicina para formar o hipurato, o qual pode ser excretado na urina.

Diálise e hemofiltração

Tais técnicas podem ser usadas de forma eficaz em situações agudas, para eliminar metabólitos tóxicos a partir da corrente sanguínea. Originalmente, a transfusão foi usada para este fim, mas esse processo é ineficiente e pode haver complicações. Hemofiltração venosa contínua, embora não seja tão eficiente para a depuração de metabólitos, tem menos impacto no estado hemodinâmico. Ela é muito eficaz para o *clearance* de lactato, amoníaco, leucina e ácidos orgânicos. A diálise peritoneal é usada em crianças < 2,5 kg, devido às dificuldades técnicas de realização de hemodiálise em bebês pequenos.

Tratamentos adicionais

O suporte nutricional adequado é essencial para promover o anabolismo e impedir a descompensação. Para garantir que a quantidade adequada de calorias seja fornecida, quando os pacientes com DMHs exigem infusões intravenosas, eles recebem fluidos contendo altas concentrações de glicose, que é usada em fluidos intravenosos administrados à maioria dos outros pacientes. Um mínimo de 10% de dextrose (com aditivos eletrólitos adequados) é usado em todas as faixas etárias. Pacientes com acidose láctica congênita são exceção, pois, neste grupo, o uso de altas concentrações de dextrose pode exacerbar

hiperlactatemia; nesses pacientes, são utilizadas soluções à base de dextrose 5%. As emulsões de gordura são utilizadas para fornecer calorias adicionais, desde que tenha sido excluída uma alteração de oxidação de gordura. Pacientes que tenham DMH são instruídos a usar um esquema de emergência para ajudar a reduzir o catabolismo durante episódios de infecção intercorrente. Esta bebida compreende um polímero de glicose que tem a vantagem de ter fácil absorção sem grande carga osmótica, reduzindo, assim, o risco de diarreia. Essas bebidas podem ser administradas em casa durante as intercorrências, mas, se não tolerados devido a vômitos ou diarreia, é necessário ir ao hospital para que seja feita a terapia de dextrose intravenosa.

Depleção de substrato

Diferentes estratégias são necessárias para controlar doenças de armazenamento. A cistinose é uma doença autossômica recessiva que apresenta deficiência de crescimento, insuficiência renal grave com síndrome de Falconi. A base bioquímica é uma alteração no transportador de membrana lisossomal de cistina, levando à acumulação de cistina intracelular. A cisteamina foi usada com sucesso para reduzir a progressão do dano renal glomerular e melhorar o crescimento; ela pode ser combinada com cistina para produzir uma mistura de dissulfeto de cisteamina-cisteína, que pode ser exportado pela cisteína e os transportadores de lisina, respectivamente.

Privação de substrato

A terapia de privação de substrato é utilizada no tratamento de distúrbios de armazenamento lisossomal. O princípio é o de reduzir a quantidade de substrato sintetizado de modo a diminuir o catabolismo prejudicado. Assim, o substrato não se acumula. O miglustato é um inibidor da glicosilceramida sintase, uma enzima essencial na síntese glicosfingolípido. Ele é usado no tratamento da doença de Gaucher tipo I e de Niemann-Pick C, e está sendo estudado o uso para o controle da doença de Tay-Sachs de início tardio.

CONCLUSÃO

Embora as DMH sejam individualmente raras, coletivamente, elas são uma importante causa de morbidade e mortalidade, especialmente em recém-nascidos; no entanto, em alguns casos, ocorrem em um período mais tardio da vida. Embora a apresentação de algumas DMH seja característica, para muitos, não é específica; por exemplo, a falha do crescimento, a acidose ou hipoglicemia. No entanto, o uso sistemático de investigações, começando com o simples e prosseguindo até o mais complexo, geralmente possibilita que um diagnóstico seja estabelecido e, quando disponível, o tratamento deve ser iniciado. O tratamento costuma ser dirigido para superar o efeito da enzima defeituosa, mas estratégias de substituição enzimática estão sendo desenvolvidas, e a terapia gênica pode passar a ser mais amplamente disponível no futuro.

Leitura complementar

Green A, Morgan I, Gray J. Neonatology and laboratory medicine. London: ACB Venture Publications; 2003.

Este livro aborda doenças herdadas, bem como doenças neonatais, com capítulos sobre características apresentadas (p. ex., icterícia) e diagnóstico pré-natal, bem como um capítulo de síntese sobre doenças hereditárias do metabolismo.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed., New York: McGraw-Hill; 2001. www.OMMBID.com.

A melhor referência para as doenças metabólicas hereditárias.

Bioquímica clínica pediátrica

Fiona Carragher

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

INVESTIGAÇÃO PÓS-NATAL DO RECÉM-NASCIDO PEQUENO PARA A IDADE GESTACIONAL

Infecções intrauterinas

Abuso materno de drogas

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

Desconforto respiratório

Apneia do prematuro

FUNÇÃO RENAL

Hiponatremia

Hipernatremia

Íons de hidrogênio

Interpretação dos testes de função renal

METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Hipoglicemia neonatal

METABOLISMO DE CÁLCIO E FÓSFORO

Distúrbios do metabolismo de cálcio e fósforo

DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO HEPÁTICA

Metabolismo da bilirrubina

Hiperbilirrubinemia não conjugada: icterícia fisiológica

Hiperbilirrubinemia não conjugada: causas patológicas

Hiperbilirrubinemia conjugada e doença hepatocelular

Doença hepática em crianças mais velhas

INTRODUÇÃO

As estatísticas nacionais do Reino Unido registram cerca de 700.000 nascidos vivos por ano. Na Inglaterra e no País de Gales, em 2010, a taxa de mortalidade infantil foi de 4,3 óbitos por 1.000 nascidos vivos, a menor já registrada, comparada com a taxa de mortalidade infantil de 12 óbitos por 1.000 nascidos vivos em 1980. Esta diminuição considerável da mortalidade infantil pode ser parcialmente explicada pela melhoria da assistência à saúde e, mais especificamente, da obstetrícia e da terapia intensiva neonatal. O período neonatal, definido como as primeiras quatro semanas de vida, está associado a uma maior taxa de mortalidade na infância, sendo os bebês de peso muito baixo (< 1.500 g) e baixo (< 2.000 g) ao nascer responsáveis por uma proporção significativa das mortes. A taxa de mortalidade reflete as consequências de

malformações e doenças congênitas e as dificuldades de transição da vida intrauterina para a extrauterina, particularmente em prematuros; uma taxa tão elevada ocorre novamente somente na sétima década de vida. Por estas razões, a maior parte deste capítulo é dedicada à bioquímica clínica neonatal. As doenças de crianças mais velhas somente serão incluídas quando houver problemas particulares na interpretação dos dados bioquímicos clínicos.

A causa mais comum de internação em unidade de terapia intensiva neonatal ou especial é a prematuridade. “Pré-termo”, no sentido prático, raramente inclui neonatos com mais de 32 semanas de gestação ao nascer. Os problemas na prematuridade podem estar relacionados à imaturidade dos sistemas vitais, como pulmões, rins e sistema nervoso central, ou à inadequação dos estoques de energia ou de nutrientes, como cálcio e ferro, que aumentam durante o terceiro trimestre da gravidez. Outro grupo de alto risco são os neonatos com peso ao nascimento inadequado para sua idade gestacional. Na maioria dos casos, esses bebês são pequenos para a idade gestacional (PIG), definidos como aqueles cujo peso ao nascer encontra-se abaixo do 10º percentil para recém-nascidos da mesma idade gestacional em uma mesma população. No entanto, os neonatos de mães com diabetes podem ter excesso de peso como resultado da hiperglicemia no útero.

INVESTIGAÇÃO PÓS-NATAL DO RECÉM-NASCIDO PEQUENO PARA A IDADE GESTACIONAL

O peso inadequado ao nascer é muitas vezes facilmente explicável pela história clínica. Algumas causas comuns de retardo de crescimento são multiparidade, pré-eclampsia, infecção e dependência de drogas. Um exemplo incomum seria um recém-nascido PIG primogênito com microcefalia, cuja mãe deve ser investigada quanto à possibilidade de hiperfenilalaninemia por análise de aminoácidos no plasma materno.

Infecções intrauterinas

As infecções pré-natais podem afetar o desenvolvimento do feto, levando a malformações congênitas e/ou baixo peso ao nascer. Muitos vírus têm efeitos teratogênicos no feto, por isso a infecção materna no primeiro trimestre, quando está ocorrendo a organogênese, tende a provocar maior efeito. No Reino Unido, a triagem universal para sífilis, hepatite B, HIV e suscetibilidade à infecção por rubéola é oferecida a todas as mães nos primeiros estágios da gravidez, com diagnóstico de acompanhamento e tratamento disponíveis para a mãe e o bebê, conforme necessário.

A infecção intrauterina é indicada por um aumento na concentração sérica de IgM da criança (Tabela 25.1) e é frequentemente associada a hiperbilirrubinemia não conjugada prolongada e a testes de função hepática anormais. A medição da concentração sérica de IgM é útil apenas como um indicador de infecção intrauterina antes das seis semanas de idade. Após este período, o aumento normal na concentração de IgM sérica pode mascarar qualquer aumento precoce, e a investigação requer testes sorológicos específicos.

TABELA 25.1 Valores de referência (5º-95º centil) para imunoglobulinas séricas (g/L) em caucasianos do Reino Unido

Idade	IgG	IgA	IgM
Sangue umbilical da criança a termo	5,2-18,0	< 0,02	0,02-0,20
0-2 semanas	5,0-17,0	0,01-0,08	0,05-0,20
2-6 semanas	3,9-13,0	0,02-0,15	0,08-0,40
6-12 semanas	2,1-7,7	0,05-0,40	0,15-0,70
Adulto	6,0-16,0	0,80-2,80	0,50-1,90
15-45 anos			

Do PRU Handbook of Clinical Immunochemistry – vide Milford-Ward et al. em Leitura complementar.

Abuso materno de drogas

Relatou-se que dois por cento das mulheres nas zonas urbanas do Reino Unido apresentaram resultado positivo em pelo menos um teste de triagem para substância proibida quando participaram pela primeira vez de um atendimento pré-natal. Estes testes positivos incluíram anfetaminas, barbitúricos, canabinoides, metabólitos de cocaína, metadona e opiáceos.

A consequência do abuso de drogas materno depende da intensidade de uso. Os bebês podem nascer prematuros e/ou PIG, e uma porção apresenta sintomas de abstinência durante o período neonatal. O aparecimento destes sintomas depende das taxas de depuração das drogas e dos seus metabólitos ativos. Por exemplo, irritabilidade, tremores e convulsões de abstinência de heroína aparecem durante as primeiras 24 horas de vida, enquanto os mesmos sintomas geralmente não aparecem até depois de 24-48 horas quando a metadona é a substância envolvida.

A triagem de drogas na urina de um neonato sintomático é, muitas vezes, negativa. A baixa penetração de drogas através da placenta significa que há maiores concentrações nos tecidos maternos e, conseqüentemente, é mais conclusivo rastrear a urina materna. A probabilidade de detectar o abuso de drogas materno investigando a urina do neonato segue a ordem decrescente de cocaína > metadona > heroína > benzodiazepínicos.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

Desconforto respiratório

Até 55% do débito cardíaco fetal vai para a placenta. No nascimento, há um aumento da resistência periférica e uma diminuição da resistência vascular pulmonar, e ambos asseguram o fechamento do forame oval e a constrição do canal arterial. O sangue, então, é desviado através dos vasos pulmonares e a circulação do tipo adulta está estabelecida. Em recém-nascidos, a hemoglobina F (HbF) é a hemoglobina predominante, representando cerca de 75% do total. A hemoglobina F tem uma maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina A (HbA) e a sua curva de dissociação do oxigênio é deslocada para a esquerda, garantindo uma troca de oxigênio adequada a uma pressão parcial de oxigênio (PO_2) significativamente inferior. À medida que a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) aumenta com a idade pós-natal, as concentrações de HbF no sangue caem e aos seis meses de idade a HbF representa apenas cerca de 5% da hemoglobina total.

A síndrome do desconforto respiratório (SDR) pode ser causada por uma variedade de condições (Quadro 25.1). A causa mais comum em recém-nascidos pré-termo é a doença da membrana hialina, atribuída principalmente à síntese imatura de surfactante. O surfactante assegura a patência dos alvéolos por meio da redução da tensão superficial da parede alveolar e é composto de fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidilglicerol e fosfatidilinositol. A síntese de surfactante começa na 20ª semana de gestação. Ela aumenta lentamente até a 34ª semana e, depois, mais rapidamente, conforme as células alveolares do tipo II amadurecem. A taxa de síntese é sensível ao frio, à hipóxia e à acidemia e pode ser reduzida pela metade por exposição pós-natal a temperaturas abaixo de 35°C ou por $[H^+]$ arterial acima de 56 nmol/L ($pH < 7,25$). As concentrações elevadas de glicose intrauterina, decorrentes de diabetes melito materna mal controlada, também podem retardar a maturação da síntese de surfactante fetal. A maturação das células alveolares tipo II fetais pode ser acentuada pelo tratamento com esteroide materno. Os corticosteroides são administrados com frequência às mulheres que estão em risco de parto prematuro da 24ª a 34ª semanas de gestação.

QUADRO 25.1

Algumas causas de desconforto respiratório neonatal

Pulmonar

- Doença da membrana hialina
- Pneumonia
- Aspiração do mecônio
- Taquipneia transitória do recém-nascido
- Pneumotórax
- Hemorragia pulmonar

Não pulmonar

- Persistência do canal arterial
- Perda de sangue aguda
- Doença cardíaca congênita
- Hipo/hipertermia
- Acidose metabólica
- Policitemia
- Traumatismo intracraniano de nascimento

A incidência de doença da membrana hialina é inversamente proporcional à idade pós-concepcional. Os sinais da doença, que podem ocorrer dentro de quatro horas após o nascimento, incluem retração esternal, recessão intercostal e subcostal, grunhido expiratório e taquipneia com uma frequência respiratória acima de 60 por minuto. Uma aparência característica de “vidro fosco” está presente no exame radiológico do tórax. O aparecimento destas opacidades reticulogranulares permite o diagnóstico da doença da membrana hialina com 90% de confiança. Outras entidades que podem produzir opacidades semelhantes incluem pulmão imaturo, síndrome do pulmão úmido, pneumonia neonatal, hipoglicemia idiopática, doença cardíaca congestiva, diabetes materna e hemorragia pulmonar precoce.

A pneumonia estreptocócica do grupo B pode aparecer quatro horas após a infecção, durante o parto, por este organismo vaginal comum. Ela ocorre com mais frequência no recém-nascido pré-termo do que no a termo. A medição da proteína C-

reativa sérica e as investigações microbiológicas podem ser utilizadas para distinguir a pneumonia bacteriana da doença da membrana hialina.

A aspiração de mecônio e a taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN) ocorrem mais frequentemente em crianças a termo ou pós-termo. A passagem de mecônio (os conteúdos do intestino fetal) no útero está associada à hipóxia fetal. Em alguns casos, o líquido contaminado é aspirado. Os sintomas clínicos geralmente aparecem de 12 a 24 horas após o nascimento. Taquipneia transitória do recém-nascido ocorre em neonatos a termo, geralmente aqueles que nasceram por cesariana, e parece ser decorrente da estimulação incompleta de mecanismos adrenérgicos para depuração pulmonar durante o parto. Pneumotórax pode ocorrer como uma complicação de qualquer uma destas condições ou como resultado da ventilação mecânica dos lactentes prematuros.

Na SDR, o neonato desenvolve hipóxia e acidose respiratória, sendo que ambas causam um aumento na resistência vascular pulmonar e, assim, hipertensão pulmonar com desvio da esquerda para a direita. A hipóxia aumenta a glicólise anaeróbia e pode resultar em acidose láctica. Complicações adicionais incluem dano e edema cerebral e hipotensão, que pode levar a insuficiência renal, íleo paralítico e/ou enterocolite necrosante (ECN).

As causas não pulmonares de desconforto respiratório são geralmente óbvias e normalmente melhoram com o tratamento das condições subjacentes ([Quadro 25.1](#)). Até 20% das crianças com peso abaixo de 1.750 g ao nascer têm persistência do canal arterial (PCA). O tratamento médico da PCA inclui restrição de líquidos e estimulação da diurese. O fechamento farmacológico pode ser realizado utilizando indometacina, um inibidor de prostaglandina sintetase. As contraindicações para este tratamento incluem insuficiência renal (concentração da creatinina plasmática $>160 \mu\text{mol/L}$) com ou sem oligúria, distúrbios hemorrágicos e ECN.

Manejo do desconforto respiratório

O manejo pode envolver a ventilação assistida com oxigênio, com o objetivo de manter a PaO_2 na faixa 6-12 kPa, PaCO_2 em 5,5-8,0 kPa e saturação arterial de O_2 (SaO_2) em 88-95%. Embora seja necessária monitorização cuidadosa dos gases sanguíneos, a coleta repetitiva de sangue pode causar anemia. A anemia pode necessitar de transfusão, geralmente com hemoglobina adulta. O aumento da HbA pode comprometer a captação de oxigênio nos pulmões, na presença de baixa PO_2 alveolar, agravando, assim, a hipóxia tecidual. A correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio pode causar edema e precipitar uma insuficiência cardíaca, devido à sobrecarga de sódio e água. Muito oxigênio pode resultar em fibroplasia retrolental com descolamento de retina e cegueira. A ventilação a longo prazo está associada a displasia broncopulmonar, enfisema pulmonar com pulmões hiperaerados com extensa destruição alveolar e fibrose generalizada. O papel proposto para os radicais livres de oxigênio no desenvolvimento dessas complicações levou muitos pediatras a administrar vitamina E rotineiramente para todos os recém-nascidos em ventilação mecânica.

Eletrodos polarográficos de PO_2 transcutânea (TcO_2) podem ser utilizados para monitorar o tratamento de oxigênio em recém-nascidos com boa perfusão da pele; os resultados se correlacionam bem com as medições da PO_2 arterial. A PO_2 transcutânea é medida a uma temperatura da pele de 44°C , de modo que os eletrodos precisam ser reimplantados frequentemente com recalibração para evitar as queimaduras da pele. Estes problemas não ocorrem com oximetria de pulso, que mede a SaO_2 da oxi-hemoglobina e da hemoglobina reduzida durante um pulso arterial, por meio da absorção diferencial da luz a 660 e 940 nm. Os resultados se correlacionam bem com as medidas de PaO_2 arterial nos valores de $\text{SaO}_2 > 65\%$, mas são falsamente baixos na presença de meta-hemoglobina porque as suas características de extinção molar imitam a hemoglobina reduzida.

O surfactante administrado através de um tubo endotraqueal reduz significativamente a incidência e as complicações do desconforto respiratório em recém-nascidos com risco de desenvolver a doença da membrana hialina.

Apneia do prematuro

A apneia do prematuro, definida como uma cessação da respiração por mais de 20 segundos, com ou sem bradicardia e cianose, ocorre em até 85% das crianças com peso abaixo de 1.000 g ao nascer. A principal causa da apneia é a imaturidade do estímulo respiratório central, com baixa sensibilidade a mudanças na PaCO_2 . Esta situação é agravada pela supressão da resposta respiratória à hipóxia, cuja função é reduzir as necessidades de oxigênio no útero e que persiste no recém-nascido pré-termo. A baixa coordenação dos principais músculos respiratórios da parede torácica e das vias aéreas superiores pode levar à obstrução, geralmente ao nível da faringe. O esforço respiratório contra a via aérea fechada distorce a parede torácica e ativa o reflexo inibitório frênico intercostal. A apneia é agravada por infecção, instabilidade térmica e hipoglicemia.

A apneia de prematuridade é tratada com metilxantinas, que aumentam o estímulo respiratório central e a sensibilidade dos quimiorreceptores a alterações na PaCO_2 .

FUNÇÃO RENAL

A investigação de doenças renais e o acompanhamento da reposição de fluidos e eletrólitos em recém-nascidos pré-termo são complicados pela imaturidade da função dos órgãos e pela dificuldade na coleta de amostras de urina cronometradas com precisão.

Os néfrons se desenvolvem aproximadamente a partir da sexta semana de gestação e começam a produzir urina aproximadamente a partir da décima semana. O conjunto completo de néfrons está presente na 36ª semana de gestação. A função glomerular desenvolve-se mais rapidamente do que a função tubular. No termo, os túbulos são relativamente curtos e subdesenvolvidos. Eles aumentam de comprimento e desenvolvem funções crescentes de absorção e secreção durante o período neonatal. A imaturidade funcional é caracterizada por excreção urinária de sódio inadequadamente elevada para a taxa de filtração glomerular (TFG) e uma resposta inadequada a carga de sódio. Isto é pertinente para a gestão dos recém-nascidos pré-termo, para os quais a necessidade de sódio por kg de peso corporal pode ser maior do que para recém-nascidos a termo ou mais velhos, com função tubular mais madura (Tabela 25.2). As alças de Henle são principalmente justamedulares: elas também são relativamente curtas em comparação com aquelas em crianças mais velhas e adultos e não penetram profundamente na medula renal, limitando, assim, a capacidade de concentração renal.

Em crianças com baixo peso ao nascer, a função glomerular é adequada para o crescimento, mas pode ser inadequada para lidar com o aumento da carga de nitrogênio durante os períodos de catabolismo, fome, hipóxia, infecção e infusão de soluções contendo nitrogênio. A função tubular é adequada para a carga filtrada associada a uma TFG reduzida e normalmente pode manter uma função excretora e equilíbrio ácido-base sistêmico adequados durante a fase de crescimento anabólico.

A TFG aumenta com a idade pós-concepcional conforme aumenta o fluxo sanguíneo renal e diminui a resistência vascular renal; a maturidade funcional completa somente é atingida por volta do segundo ano de vida.

A água corporal total constitui cerca de 85% do peso corporal de bebês prematuros com peso abaixo de 1,0 kg ao nascer, em comparação com cerca de 75% em crianças nascidas a termo e 60% em adultos (Fig. 25.1). Relativamente, mais água está no compartimento extracelular do que no compartimento intracelular. O sódio corporal total é de cerca de 45 mmol, o potássio, 75 mmol, e volume de sangue é de cerca de 70 mL. Durante as primeiras semanas de vida, há uma contração do espaço extracelular associada a um aumento na perda urinária de sódio. Isto resulta em uma redução inicial de 10 a 15% do peso corporal. O início da natriurese coincide com a melhora da função pulmonar e está provavelmente relacionado à redução da resistência vascular pulmonar e à liberação de peptídeos natriuréticos. Isto contribui para a contração do espaço extracelular. A administração de fluidos e de sódio em excesso antes do início da fase natriurética pode piorar o desconforto respiratório, retardar o fechamento do canal arterial e precipitar o edema com hiponatremia. Não se deve confiar nas concentrações locais de sódio urinário para monitorar as necessidades de água e sódio durante as primeiras semanas de vida de um bebê prematuro.

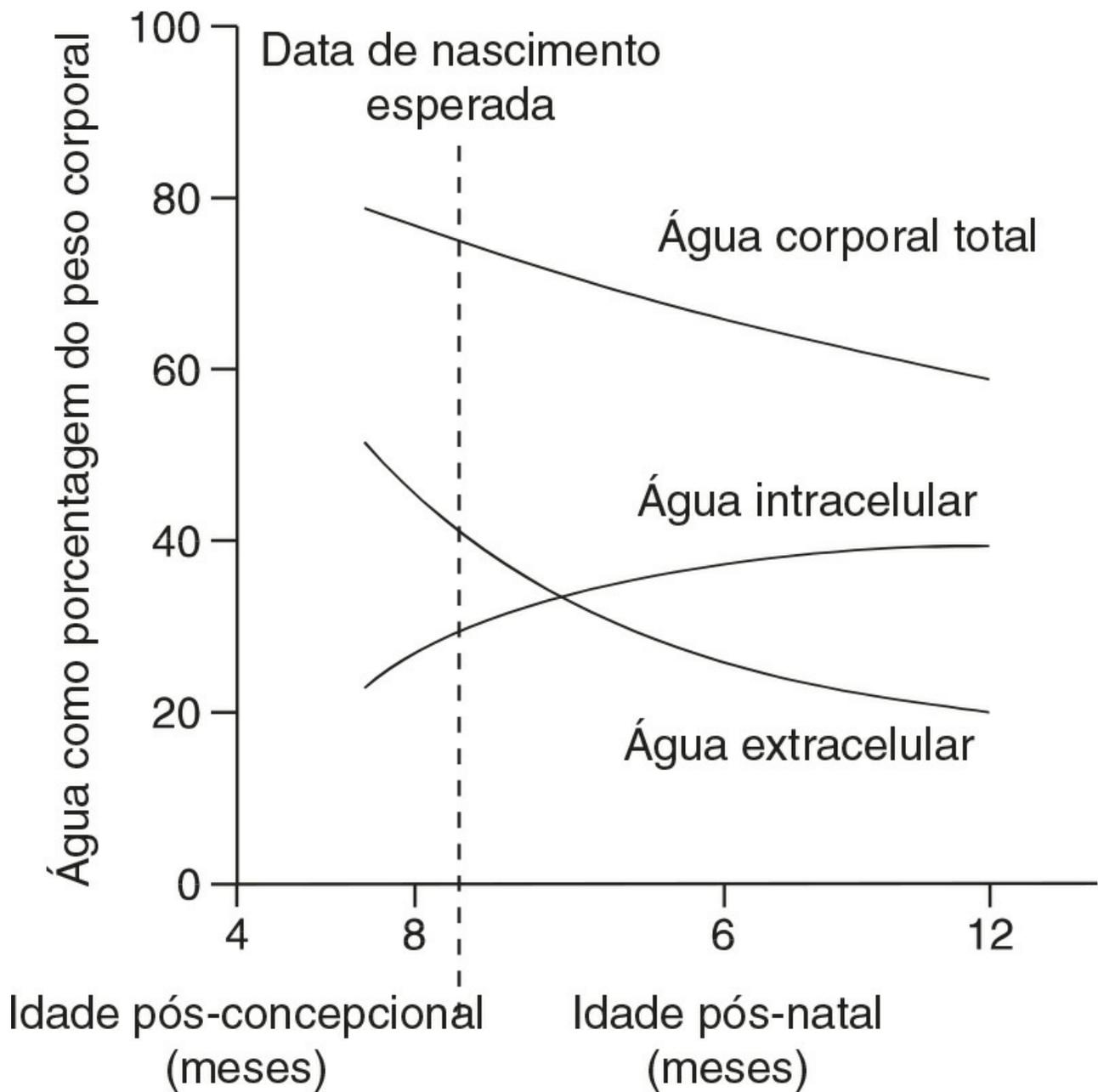


FIGURA 25.1 ■ Alterações da água corporal em função da idade para recém-nascidos pré-termo e a termo. A escala de tempo indica a data de nascimento esperada e a idade pós-natal.

O hormônio antidiurético (ADH), em resposta à redução de volume e hiperosmolalidade, surge aproximadamente a partir da 25ª semana de gestação. A osmolalidade intersticial da medula renal, que é o principal determinante da capacidade de concentração da urina na presença de ADH, é dependente do mecanismo de multiplicação por contracorrente nas alças de Henle e das concentrações intersticiais de sódio, cloreto e ureia. A TFG e a depuração da ureia, que estão reduzidas, diminuem a reabsorção tubular de ureia e a concentração de ureia intersticial; conseqüentemente, a capacidade de concentração é prejudicada, apesar da liberação adequada de ADH. Mesmo recém-nascidos a termo têm uma capacidade limitada de conservar a água, e a osmolalidade urinária raramente atinge mais do que 700 mmol/kg. As necessidades aproximadas de fluido são apresentadas na [Tabela 25.2](#).

TABELA 25.2 Necessidades diárias de fluido e eletrólitos em recém-nascidos e crianças em comparação com adultos

	Água (mL/kg)	Sódio (mmol/kg)	Potássio (mmol/kg)
<1 mês	150	} 2-6 (média 4)	} 2-6 (média 4)
<1 ano	100		
1-3 anos	90		
3-6 anos	80		
6-9 anos	70		
9-12 anos	60		

Hiponatremia

Em neonatos, a hiponatremia pode ser causada pela retenção ou sobrecarga materna de líquidos durante o parto, ou o excesso de administração de fluido hipotônico neonatal durante o período pós-natal. Além disso, pode-se desenvolver uma antidiurese inadequada como consequência de doença respiratória ou hemorragia intraventricular. Em crianças mais velhas, pode-se ver uma hiponatremia dilucional, causada por uma combinação de retenção de água e depleção de sódio em resposta a um aumento das perdas de fluidos intestinais ou renais. Sinais de hiponatremia estão relacionados à taxa de queda da concentração plasmática de sódio e não a seu valor real, e podem incluir hipotensão, sonolência e convulsões. A hiperplasia adrenal congênita (HAC) deve ser sempre considerada como uma possível causa da hiponatremia (Cap. 21).

Hipernatremia

Como em pacientes adultos, a hipernatremia pode ser causada pela depleção da água ou pela administração ou retenção excessiva de sódio. A perda imperceptível de água é significativamente maior em recém-nascidos pré-termo em comparação com crianças e adultos. As razões incluem:

- maior área de superfície em relação ao volume do corpo
- fluxo sanguíneo da pele aumentado
- taxas metabólicas e respiratórias aumentadas
- falta de gordura subcutânea
- maior perda de fluidos transepidermicos.

A epiderme da pele amadurece aproximadamente na 28ª semana de gestação com a queratinização do estrato córneo. Consequentemente, os bebês nascidos antes de 28 semanas estão em maior risco de sofrer perda excessiva de fluido e podem perder até 60 mL/kg/24 h de água através da pele, em comparação com cerca de 10 mL/kg/24 h em recém-nascidos a termo. Fatores ambientais adicionais, tais como temperatura e umidade, também afetam a perda de fluidos transepidermicos.

Respostas prejudiciais às alterações do volume sanguíneo e da osmolalidade do plasma tornam os recém-nascidos particularmente vulneráveis a desenvolver hipernatremia. O aumento da perda de água livre na urina pode ser provocado por glicosúria secundária à hiperglicemia ou ao baixo limiar renal da glicose. Em recém-nascidos pré-termo, a glicosúria pode estar presente quando a concentração de glicose no plasma chega a 5,6 mmol/L. Diabetes insipidus, causada, por exemplo, por uma lesão intracraniana no nascimento, pode também resultar no aumento da depuração de água livre.

Embora a principal causa de desequilíbrio de sódio e água em prematuros esteja relacionada à imaturidade funcional de órgãos, é importante estar ciente de que alguns fármacos podem agravar a situação, por exemplo, bicarbonato de sódio, indometacina e derivados de metilxantina, como a cafeína.

A morbidade e mortalidade da hipernatremia são causadas pelo aumento da osmolalidade extracelular e seus efeitos sobre a distribuição de fluido entre os compartimentos de fluido. Recém-nascidos com hipernatremia podem apresentar clinicamente irritabilidade e letargia, convulsões e coma; as lesões no SNC incluem hemorragias intracerebrais e intraventriculares, bem como trombose do seio e de vasos pequenos. A maioria dos recém-nascidos que sobrevivem não têm sequelas a longo prazo, apesar de uma minoria desenvolver anormalidades neurológicas persistentes.

Íons de hidrogênio

Em circunstâncias normais, os rins podem excretar a carga de íons de hidrogênio e gerar uma capacidade tamponante suficiente para manter o equilíbrio ácido-base sistêmico normal, apesar da imaturidade aparente da função tubular renal. No entanto, se a produção de íons de hidrogênio estiver aumentada, os bebês prematuros são propensos a desenvolver uma acidose metabólica, além da acidose respiratória oriunda do desconforto respiratório. O limiar tubular proximal para a recuperação de bicarbonato é reduzido, assim como a resposta tubular distal a uma carga de cloreto de amônio: assim, a geração de capacidade de tamponamento é reduzida. Além disso, a excreção urinária de fosfato, que é dependente da TFG, da ingestão de fósforo e da concentração de fosfato no plasma, pode estar significativamente reduzida em recém-nascidos com depleção de fosfato.

A acidose metabólica está frequentemente relacionada a distúrbios da função respiratória e cardíaca. O ecocardiograma é de valor inestimável para a investigação de anomalias congênicas do coração e da função ventricular esquerda. Doenças metabólicas hereditárias, como a disfunção mitocondrial com acidose láctica e as acidemias orgânicas, devem ser excluídas precocemente por uma investigação adequada (Cap. 24).

Interpretação dos testes de função renal

Os testes de função renal devem ser interpretados com cautela em recém-nascidos pré-termo. Apesar da baixa taxa de filtração glomerular (TFG), as concentrações plasmáticas de ureia são baixas em neonatos em comparação com adultos, devido ao aumento da utilização do nitrogênio. As concentrações plasmáticas flutuam significativamente em resposta a mudanças na taxa catabólica, TFG e ingestão de nitrogênio. As concentrações plasmáticas de creatinina encontram-se elevadas ao nascimento, sendo determinadas principalmente pela concentração materna: caem inicialmente e, em seguida, aumentam gradualmente em relação à idade pós-natal e massa muscular. As medições podem ser sujeitas a variação analítica devido à interferência negativa por bilirrubina, e os intervalos de referência podem, portanto, ser dependentes do método.

A interpretação dos testes de função tubular pode ser complicada em recém-nascidos prematuros, nos quais a presença de aminoacidúria e glicosúria generalizadas pode ser interpretada como uma acidose tubular renal tipo 2 (ATR). No entanto, apesar da função tubular imatura, a reabsorção máxima de fosfato ocorre nos recém-nascidos prematuros quando as concentrações plasmáticas de fosfato caem abaixo de cerca de 1,5 mmol/L. A resposta inadequada a uma carga de cloreto de amônio na presença de uma acidose sistêmica pode ser erroneamente interpretada como uma ATR tipo 1, e não como resultado da imaturidade da função tubular distal.

METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

O feto recebe um fornecimento transplacentário constante de glicose e aminoácidos mantido pelo metabolismo intermediário materno. Embora os ácidos graxos livres sejam transportados através da placenta, eles não são utilizados para o metabolismo oxidativo, mas são armazenados no tecido adiposo na forma de triglicerídeos (triacilgliceróis). Ao nascimento, a concentração de glicose plasmática da veia umbilical é cerca de 70% da concentração da circulação materna. Após o nascimento, a concentração de glicose no plasma cai, resultando em aumento das concentrações circulantes de glucagon, catecolaminas e hormônio de crescimento (GH), que, juntamente com a queda da concentração de insulina no plasma, estimulam a liberação de glicose a partir do glicogênio hepático e ativam a lipólise e a gliconeogênese (Fig. 25.2). O aumento da síntese hepática de AMPc está associado à glicogenólise e, pela indução da síntese de fosfoenolpiruvato carboxiquinase, à gliconeogênese. Os substratos que são direcionados à gliconeogênese, como piruvato, lactato e alanina, já não estão disponíveis para formar malonil-CoA e, conseqüentemente, ácidos graxos. À medida que a concentração citosólica de malonil-CoA cai, o seu efeito inibidor sobre a atividade da carnitina palmitoil transferase I é reduzido. A carnitina palmitoiltransferase I participa da transferência dos ácidos graxos livres de cadeia longa, liberados de triglicerídeos através da ação da lipase hormônio-sensível, para dentro das mitocôndrias, onde se submetem à β -oxidação. A ativação de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintase aumenta a formação hepática de cetonas a partir de acetil-CoA.

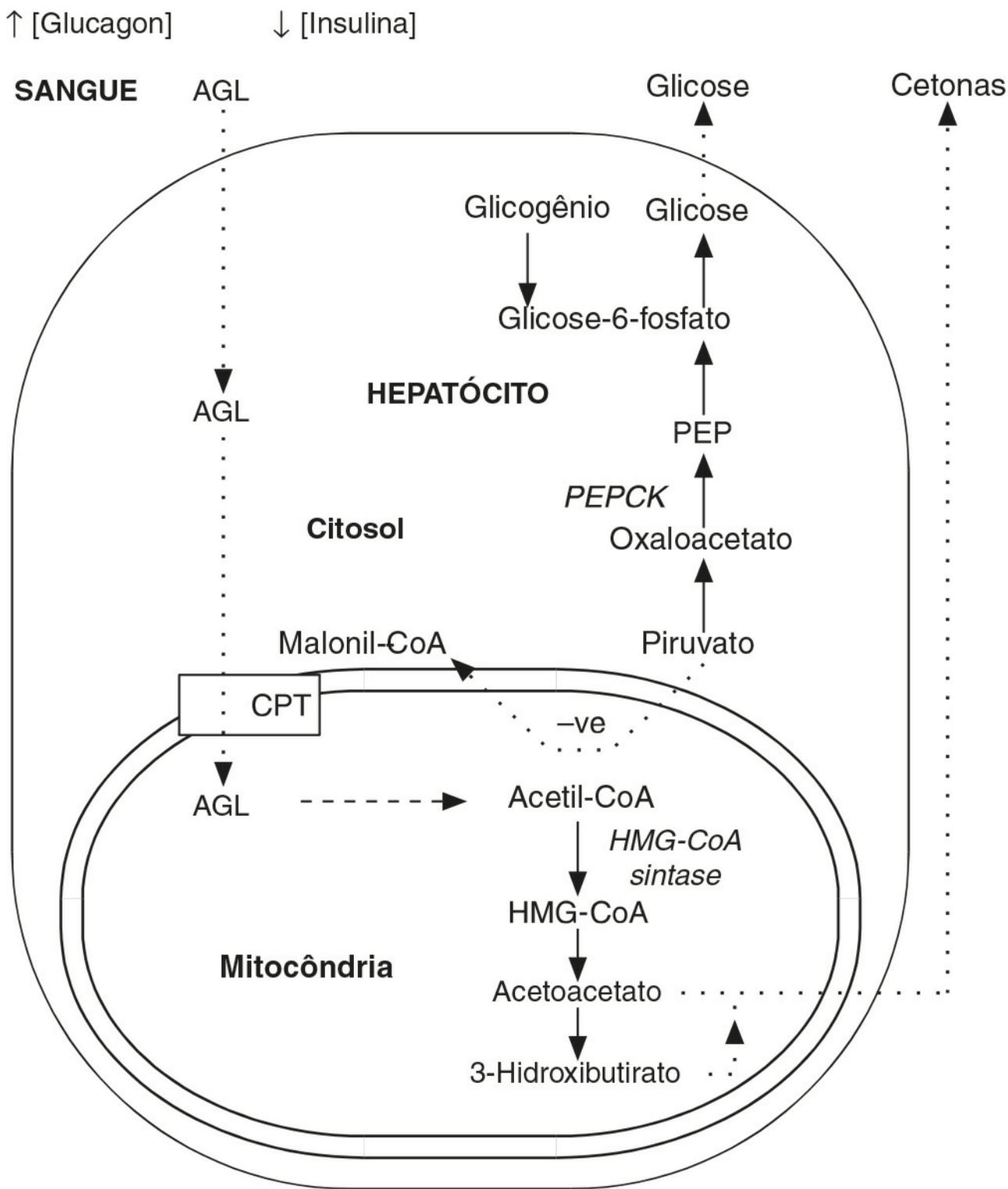


FIGURA 25.2 ■ Alterações do metabolismo energético no nascimento. O glucagon plasmático aumenta e a insulina diminui após o nascimento, em resposta à queda da concentração de glicose plasmática. A glicogenólise hepática é estimulada. A síntese aumentada de fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) estimula a gliconeogênese. O sinal -ve indica que o piruvato não é mais utilizado para formar malonil-CoA. A inibição dependente de malonil-CoA da carnitina palmitoiltransferase (CPT) é reduzida, e os ácidos graxos livres (AGL) podem ser transferidos para a mitocôndria, onde são submetidos à β -oxidação. A ativação da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintase permite a formação hepática de cetonas. As linhas pontilhadas indicam a transferência (ativa ou passiva) através das membranas.

Embora a glicose seja a fonte principal de energia para o cérebro, os cérebros fetais e neonatais têm uma melhor capacidade de utilizar cetonas, lactato e aminoácidos como combustíveis alternativos. Os ácidos graxos livres e glicerol circulantes aparecem dentro de 3 horas após o nascimento da criança a termo em jejum, mas as concentrações plasmáticas de cetonas começam a subir somente após 12 a 48 horas de jejum. Esta resistência relativa à cetonemia é causada pela alta renovação de cetonas no recém-nascido, por exemplo, cetonas podem ser metabolizadas a uma taxa de 13 a 22 pmol/kg/min, depois de apenas 8 horas de jejum, e podem ser responsáveis por até 25% das necessidades energéticas basais da criança. Essa renovação tão alta só é observada após vários dias de jejum em adultos.

A manutenção dos níveis normais de glicose no plasma durante o período pós-parto imediato depende da secreção regulada de insulina e glucagon, de reservas adequadas de glicogênio e triglicerídeos e da existência de metabolismo intermediário operacional. Quando todos esses fatores estão presentes e funcionando adequadamente, a produção de glicose pode chegar a 5-8 mg/kg/min em crianças nascidas a termo, em comparação com cerca de 2 mg/kg/min em adultos. Esta necessidade de uma alta taxa de produção de glicose está relacionada à alta razão entre as massas cerebral e corporal dos recém-nascidos.

Hipoglicemia neonatal

A hipoglicemia do recém-nascido é definida como uma concentração de glicose no sangue abaixo de 2,5 mmol/L. Ela ocorre em até 0,4% de todos os recém-nascidos, mas é muito mais comum em recém-nascidos de mães diabéticas (anteriormente diagnosticadas como portadoras de diabetes ou com diabetes gestacional) e em recém-nascidos com baixo peso ao nascer e prematuros. Os sinais de hipoglicemia incluem:

- agitação
- problemas de alimentação
- choro anormal
- torpor
- palidez
- apneia
- cianose
- convulsões.

A gravidade dos sintomas dependerá, em parte, da velocidade de queda da concentração de glicose no plasma e da capacidade do recém-nascido de se adaptar a fontes alternativas de energia. Em todos os casos, o diagnóstico precoce e o restabelecimento rápido da normoglicemia são críticos, a fim de minimizar os danos ao SNC em desenvolvimento.

Os recém-nascidos com risco de hipoglicemia em desenvolvimento devem ser monitorados regularmente. A hipoglicemia detectada por testes à cabeceira do paciente deve ser confirmada por testes laboratoriais, já que falsos resultados baixos podem ser obtidos na presença de um volume celular altamente compactado e de má perfusão periférica do local de teste.

A etiologia da hipoglicemia neonatal deve ser identificada de modo que as causas de hipoglicemia persistente associada a doenças raras e doenças hereditárias do metabolismo intermediário podem ser excluídas (ver a seguir). Algumas causas de hipoglicemia que podem ocorrer durante o período neonatal ou posteriormente na infância são mostradas no [Quadro 25.2](#).

QUADRO 25.2

Algumas causas de hipoglicemia neonatal

- Estoques de energia inadequados
 - Prematuridade
 - Pequeno para a idade gestacional
- Deficiência da produção hepática de glicose
 - Asfixia perinatal
 - Sepses neonatal
 - Deficiência hormonal (hipopituitarismo, insuficiência adrenal)
- Hiperinsulinismo transitório
 - Recém-nascidos de mães diabéticas
 - Eritroblastose fetal
 - Hiperinsulinismo transitório idiopático
- Hipoglicemia persistente
 - Hiperglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância decorrente da hiperplasia adenomatosa ou difusa das ilhotas de Langerhans
 - Doenças metabólicas hereditárias

A principal causa de hipoglicemia em recém-nascidos pré-termo é a inadequação das reservas de energia que normalmente se acumulariam durante o último trimestre da gravidez. O conteúdo de glicogênio do fígado fetal aumenta 300%, de 0,9 a mais de 3,9 g/100 g, entre a 31ª e a 40ª semana de gestação. Recém-nascidos pequenos para a idade gestacional também apresentam reservas de energia reduzidas e eles, também, estão em risco de hipoglicemia. Recém-nascidos em choque, por exemplo, após asfixia perinatal ou devido à sepses neonatal, podem desenvolver hipoglicemia devido à baixa perfusão do fígado.

O hiperinsulinismo é a causa mais comum de hipoglicemia grave e persistente em recém-nascidos a termo. Recém-nascidos hiperinsulinêmicos são particularmente propensos a complicações de hipoglicemia, uma vez que as altas concentrações de insulina inibem a lipólise e a geração de fontes alternativas de energia, tais como cetonas.

O hiperinsulinismo em crianças nascidas de mães diabéticas é devido à hiperplasia das ilhotas de Langerhans induzida por hiperglicemia no útero. O hiperinsulinismo transitório idiopático pode ocorrer em recém-nascidos com crescimento intrauterino retardado e naqueles que sofrem de asfixia perinatal.

A hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI), anteriormente chamada de hiperinsulinismo familiar, nesidioblastose pancreática ou hipoglicemia hiperinsulinêmica, provoca hipoglicemia recorrente grave, que pode ocorrer em recém-nascidos a termo ou durante as primeiras semanas de vida. Pode ser subdividida em dois tipos: hiperplasia adenomatosa focal das ilhotas de Langerhans e hiperplasia difusa (porém discreta). As mutações responsáveis foram identificadas em vários genes diferentes que codificam proteínas envolvidas na liberação de insulina. Elas incluem mutações associadas às duas subunidades do canal de potássio sensível a ATP da célula β – as proteínas do receptor de sulfonilureia (SUR1) e as proteínas do canal de potássio retificador de influxo (Kir 6.2). As mutações de ativação nos genes da glicoquinase (GK) e glutamato desidrogenase (GDH) também foram identificadas nesta doença. A glutamato desidrogenase é um regulador da secreção de insulina em células β pancreáticas e da ureogênese no fígado, e defeitos da atividade enzimática são caracterizados por hiperinsulinismo com hiperamonemia leve e assintomática. Em muitos pacientes, a única opção terapêutica é a pancreatectomia parcial, o que acarreta o risco a longo prazo de diabetes melito, já que a apoptose depleta a massa da célula β . Essas formas de HHPI resultantes de mutações na GK e GDH são mais propícias à intervenção farmacológica, por exemplo, com diazóxido.

Se a quantidade de glicose necessária para prevenir a recorrência de hipoglicemia exceder cerca de 10 mg/kg/min, é possível que ocorra hiperinsulinemia. Se não houver histórico conhecido de diabetes melito materna ou alguma das outras características clássicas (p. ex., aparência querubínica e policitemia), as amostras de sangue coletadas durante o episódio de hipoglicemia devem ser testadas quanto a insulina e 3-hidroxibutirato. Na hipoglicemia hiperinsulinêmica, a concentração plasmática de insulina encontra-se inadequadamente alta para a baixa concentração de glicose no plasma; as concentrações plasmáticas de peptídeo C não são um reflexo confiável da função da célula β pancreática em recém-nascidos devido à imaturidade renal e TFG reduzida. Uma concentração plasmática de 3-hidroxibutirato abaixo de 1,1 mmol/L durante a hipoglicemia sugere que a oxidação de ácidos graxos e a síntese de cetona estão prejudicadas. Isto pode ser devido a hiperinsulinemia, a estoques adiposos inadequados ou a um defeito na β -oxidação de ácidos graxos.

O tratamento sintomático da hipoglicemia possui complicações, que incluem hiperglicemia associada a hiperosmolalidade e hemorragia cerebral, diurese osmótica glicosúrica e sobrecarga de água.

TABELA 25.3 Acúmulo de cálcio e fósforo fetal

Idade pós-concepcional (semanas)	Peso corporal (kg)	Taxa de acúmulo (mmol/kg/dia)	
		Cálcio	Fósforo
28	1,0	3,0	2,0
40 (termo)	3,0	3,4	3,0

METABOLISMO DE CÁLCIO E FÓSFORO

Distúrbios do metabolismo de cálcio e fósforo são relativamente comuns em recém-nascidos pré-termo. O cálcio e o fósforo são transportados ativamente através da placenta, com concentrações plasmáticas fetais superiores às da circulação materna. O transporte transplacentário provavelmente é aumentado pela 1,25-di-hidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D) sintetizada localmente e pelo peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide (PTHrP), para os quais foram identificados receptores na placenta. A alta concentração plasmática de cálcio suprime a atividade da glândula paratireoide fetal e provavelmente inibe a síntese fetal de 1,25(OH)₂D. Durante o último trimestre de gravidez, há um aumento de três vezes na captação de cálcio e fósforo fetal (Tabela 25.3): as alterações nas concentrações de hormônio fetal facilitam a mineralização e o crescimento ósseo. Conseqüentemente, os bebês nascidos prematuramente no último trimestre da gravidez são significativamente mais desfavorecidos e são propensos a desenvolver complicações do metabolismo de cálcio e fósforo.

Distúrbios do metabolismo de cálcio e fósforo

Hipercalcemia

A hipercalcemia é relativamente incomum durante o período neonatal. Essa condição pode ocorrer em recém-nascidos prematuros com carência de fósforo que recebem leite materno não suplementado ou nutrição parenteral: ela é invariavelmente associada à hipofosfatemia. O tratamento com suplementação apenas de fósforo pode precipitar uma hipocalcemia aguda. A hipercalcemia idiopática, com uma concentração plasmática de fosfato normal ou normal elevada, é mais comum em recém-nascidos maduros, mas pode ocorrer em prematuros que recebem profilaxia de vitamina D em doses elevadas. Ela também pode estar associada à necrose da gordura subcutânea de lactentes. Esse distúrbio geralmente afeta recém-nascidos a termo saudáveis que sofreram asfixia perinatal. Essas crianças geralmente desenvolvem placas subcutâneas sobre as nádegas e

costas. A condição é causada pelo excesso de produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pelas células granulomatosas, semelhante ao que é observado na sarcoidose em adultos. Embora muito rara, é a causa mais comum de hipercalcemia em neonatos a termo.

Hipercalcemia após o nascimento e durante a infância também é rara, mas pode ser causada por imobilização, hiperparatireoidismo primário, hipercalcemia hipocalciúrica familiar ou hipercalcemia infantil (síndrome de Williams). A hipercalcemia hipocalciúrica familiar é uma doença rara autossômica dominante causada por mutações no receptor sensível ao cálcio (CASR). É caracterizada por uma hipercalcemia leve e baixa excreção urinária de cálcio e normalmente não necessita de tratamento. Recém-nascidos com mutações no gene *CASR* podem, ocasionalmente, apresentar hipercalcemia grave no período neonatal (hiperparatireoidismo primário grave neonatal). As características da síndrome de Williams incluem déficit de crescimento, hipercalcemia, características faciais élficas, estenose aórtica supravalvar e dificuldades de aprendizagem. A microdeleção da região 7q11.23 do cromossomo 7, que contém o gene da elastina, pode ser demonstrada por meio de hibridização fluorescente *in situ* (FISH).

Hipocalcemia

Algumas causas de hipocalcemia neonatal são mostradas no [Quadro 25.3](#). Após o parto, as concentrações plasmáticas de cálcio total e ionizado caem, chegando a um valor mais baixo entre a 24^a e a 48^a hora de vida, e aumentando em seguida, de tal forma que a concentração de cálcio ionizado é de 1,10-1,40 mmol/L por volta do quinto dia de vida. Concentrações plasmáticas de cálcio ionizado de 0,70 mmol/L foram observadas em recém-nascidos pré-termo sem anormalidades clínicas aparentes. O grau de queda é inversamente proporcional à idade gestacional e é mais acentuado em crianças nascidas de mães diabéticas e naquelas com asfixia perinatal. Essas alterações, que são geralmente autolimitadas, são provavelmente causadas pela supressão transitória da atividade da glândula paratireoide fetal.

QUADRO 25.3

Algumas causas de hipocalcemia neonatal

Precoce

- Prematuridade (inversamente proporcional à idade pós-concepcional)
- Recém-nascidos com asfixia perinatal
- Recém-nascidos de mães diabéticas

Tarde

- Depleção mineral
 - Leite materno não suplementado
 - Nutrição parenteral inadequada
 - Deficiência de vitamina D materna
- Exsanguineotransusão
- Iatrogênica
 - Terapia com diuréticos
 - Ingestão elevada de fósforo
- Doença de um órgão
 - Doença hepática
 - Doença renal
- Doenças endócrinas
 - Hipoparatiroidismo transitório
 - Hipoparatiroidismo
 - Síndrome de DiGeorge

As causas permanentes de hipocalcemia incluem hipoparatiroidismo, seja ligado ao X ou autossômico recessivo hereditário, ou como parte da síndrome de DiGeorge e pseudo-hipoparatiroidismo. A síndrome de DiGeorge é associada à hipoplasia ou aplasia das glândulas paratireoides e a anomalias cardíacas congênitas com ausência parcial ou total do timo. Muitos recém-nascidos têm uma deleção parcial do cromossomo 22q11.

O pseudo-hipoparatiroidismo é caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia com uma secreção adequadamente aumentada do hormônio da paratireoide (PTH), porém resistência de órgãos-alvo a seu efeito: na forma comum da doença, isso é causado por mutações no gene *GNAS*. Clinicamente, recém-nascidos com esse transtorno apresentam uma constelação de características conhecidas como osteodistrofia hereditária de Albright. Os sinais incluem baixa estatura, dismorfismo, obesidade e encurtamento dos quarto e quinto metacarpos. Pode estar associado a hipotireoidismo; calcificação subcutânea também pode ocorrer.

Osteopenia da prematuridade

Uma falha significativa da mineralização óssea, ou uma osteopenia, ocorre em mais de 50% dos recém-nascidos prematuros com peso abaixo de 1.000 g ao nascer. A osteopenia tem uma incidência de até 13% em recém-nascidos com peso abaixo de 1.500 g ao nascer.

A osteopenia da prematuridade é causada pela mineralização prejudicada dos osteoides normais da placa de crescimento epifisária com proliferação de osteoide não mineralizado. O quadro clínico geralmente aparece entre a 6^a e a 12^a semana pós-natal, associado a uma queda do crescimento longitudinal, com crescimento contínuo da circunferência cefálica e bossa frontal. O inchaço das junções costochondrais das costelas pode resultar no clássico “rosário raquitico”. O amolecimento da caixa torácica com complacência da parede torácica prejudicada e atelectasia pulmonar irregular prejudica a ventilação e pode causar desconforto respiratório de início tardio, de modo que pode ser necessário suporte ventilatório. Várias fraturas não traumáticas também podem estar presentes.

A etiologia de osteopenia da prematuridade é multifatorial, mas a doença é causada principalmente pela ingestão deficiente em substratos minerais, principalmente fósforo. O leite materno humano é capaz de fornecer até 1,4 mmol/kg/24 h de cálcio e 0,9 mmol/kg/24 h de fósforo. Embora essa ingestão de cálcio e fósforo seja adequada para permitir a mineralização óssea normal e o desenvolvimento do esqueleto de recém-nascidos a termo, ela está muito aquém da deposição mineral que deveria ter ocorrido durante o último trimestre da gravidez não é suficiente para um recém-nascido pré-termo em rápido crescimento. Crianças nascidas com 26 semanas são capazes de hidroxilar a vitamina D na posição 25, mas pode haver atraso de maturação da enzima 1- α -hidroxilase renal, e, conseqüentemente, as concentrações de 1,25(OH)₂D podem permanecer inadequadamente baixas até cerca da terceira semana de vida extrauterina. Isto, associado à capacidade de absorção limitada no trato intestinal do pré-termo, contribui para a deficiência de substratos minerais.

As alterações bioquímicas no plasma que podem identificar os recém-nascidos com risco de desenvolver osteopenia da prematuridade clinicamente significativa são mostradas na [Tabela 25.4](#). A atividade da fosfatase alcalina plasmática varia consideravelmente durante o período neonatal, mas aumenta rapidamente para valores acima de seis vezes o limite de referência superior do adulto na maioria dos recém-nascidos em risco. As altas atividades das enzimas plasmáticas são inversamente proporcionais à velocidade de crescimento, cuja queda é uma manifestação clínica precoce da doença. Concentrações plasmáticas de fosfato são, invariavelmente, normais baixas ou baixas e a excreção urinária de fosfato é significativamente reduzida. As concentrações plasmáticas de cálcio são um indicador pobre de raquitismo iminente e podem ser baixas, normais ou mesmo aumentadas, dependendo da etiologia e do estágio da doença. A excreção de cálcio na urina é variável e relacionada à concentração plasmática de fosfato: quanto mais baixo for o fosfato plasmático, maior a excreção urinária de cálcio.

TABELA 25.4 Alterações bioquímicas na osteopenia da prematuridade e valores de referência comparados com adultos

Analito (no plasma)	Unidades	Intervalo de referência (Adultos)	Intervalo de referência (recém-nascidos pré-termo, 3-10 semanas)	Alterações na osteopenia da prematuridade
Alcalino fosfatase	U/L	30-130	<600	Aumentada
Fosfato	mmol/L	0,80-1,50	1,50-2,55	Baixa-normal ou baixa
Cálcio	mmol/L	2,20-2,60	2,15-2,65	Baixa, normal ou alta
Albumina	g/L	35-50	25-40	Variável

O tratamento para esta forma comum de osteopenia da prematuridade é aumentar a ingestão de cálcio e fósforo para manter uma concentração normal de cálcio no plasma, mas, mais importante ainda, para manter o fosfato plasmático próximo de 1,50 mmol/L. A suplementação de vitamina D na forma ativa, como 1-alfacalcidol, muitas vezes é administrada. Após o sucesso do tratamento, a atividade da fosfatase alcalina plasmática pode continuar a subir por cerca de duas semanas antes de cair para valores esperados para o pré-termo.

Raquitismo na infância

O raquitismo ocorre em crianças em crescimento como resultado da mineralização deficiente de placas de crescimento: é semelhante à osteomalacia em adultos. A principal causa de raquitismo na infância é a deficiência nutricional de vitamina D. Outras causas incluem a má absorção e a terapia com anticonvulsivantes. A hipocalcemia com hiperparatireoidismo secundário está invariavelmente presente e as crianças podem apresentar tétano e convulsões. Crianças mais velhas podem apresentar andar cambaleante característico.

Formas hereditárias de raquitismo devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Elas podem ser divididas em dois grupos principais: aquelas associadas à hipofosfatemia, causada por um defeito tubular renal isolado ou generalizado, e aquelas em que o defeito principal é no metabolismo da vitamina D ([Quadro 25.4](#)). O raquitismo hipofosfatêmico dominante

ligado ao X é a forma mais comum e ocorre em cerca de um em cada 20.000 nascidos vivos. A hipofosfatemia, com hiperfosfatúria isolada, ocorre geralmente durante o primeiro ano de vida e está associada ao atraso do crescimento. A remissão pode ocorrer quando as placas epifisárias se fundem e o crescimento cessa, mas a doença pode reincidir na vida adulta. Pacientes do sexo feminino são afetadas de modo menos grave do que do sexo masculino, sendo a diferença causada pela inativação aleatória de um dos cromossomos X pareados (lionização). Nas pacientes do sexo feminino, a manifestação pode ser de osteomalacia na idade adulta. Uma concentração plasmática normal ou baixa de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na presença de hipofosfatemia é sugestiva de uma alteração do controle de retroalimentação da $1-\alpha$ -hidroxilase e de uma deficiência do metabolismo da vitamina D.

QUADRO 25.4

Classificação das causas hereditárias de osteopenia/raquitismo

Defeito tubular renal isolado

- Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X
- Raquitismo autossômico dominante / hipofosfatêmico recessivo

Defeito tubular renal generalizado

- Acidose tubular renal tipo 2
 - Cistinose
 - Galactosemia clássica
 - Intolerância hereditária à frutose
 - Tirosinemia tipo I
 - Doença de Wilson
- Acidose tubular renal tipo 1

Metabolismo defeituoso da vitamina D

- Deficiência de $1-\alpha$ -hidroxilase
- Resistência de órgãos-alvo

Apesar de rara, a cistinose é a causa mais comum de raquitismo em crianças com ATR tipo 2 ou síndrome de Fanconi. O raquitismo se desenvolve no segundo ano de vida e é provavelmente causado por uma combinação de hipofosfatemia, acidose sistêmica e hidroxilação renal de vitamina D. Em contraste, recém-nascidos com ATR tipo 1 desenvolvem hipercalciúria e nefrocalcinose e podem apresentar clinicamente poliúria e polidipsia, cálculos renais ou raquitismo, geralmente antes do quinto ano de vida. O diagnóstico de cistinose é confirmado pela descoberta de uma concentração aumentada de cistina leucocitária.

Atividade da fosfatase alcalina plasmática na infância

A fosfatase alcalina plasmática (ALP) varia consideravelmente no recém-nascido pré-termo e atividades de até seis vezes o limite de referência para adultos são consideradas adequadas para a idade.

A ALP plasmática consiste principalmente na isoforma óssea em recém-nascidos, embora a ALP intestinal fetal, cujo gene está normalmente suprimido após a 30ª semana de gestação, possa estar presente no plasma dos neonatos prematuros que receberam uma dose oral de gordura. A isoforma hepática da ALP é raramente detectada antes de um ano de idade, mesmo na presença de doença hepática. A ALP placentária não está presente no plasma do recém-nascido. A variação da ALP plasmática de acordo com a idade e o sexo durante a infância e a adolescência é mostrada na [Figura 25.3](#).

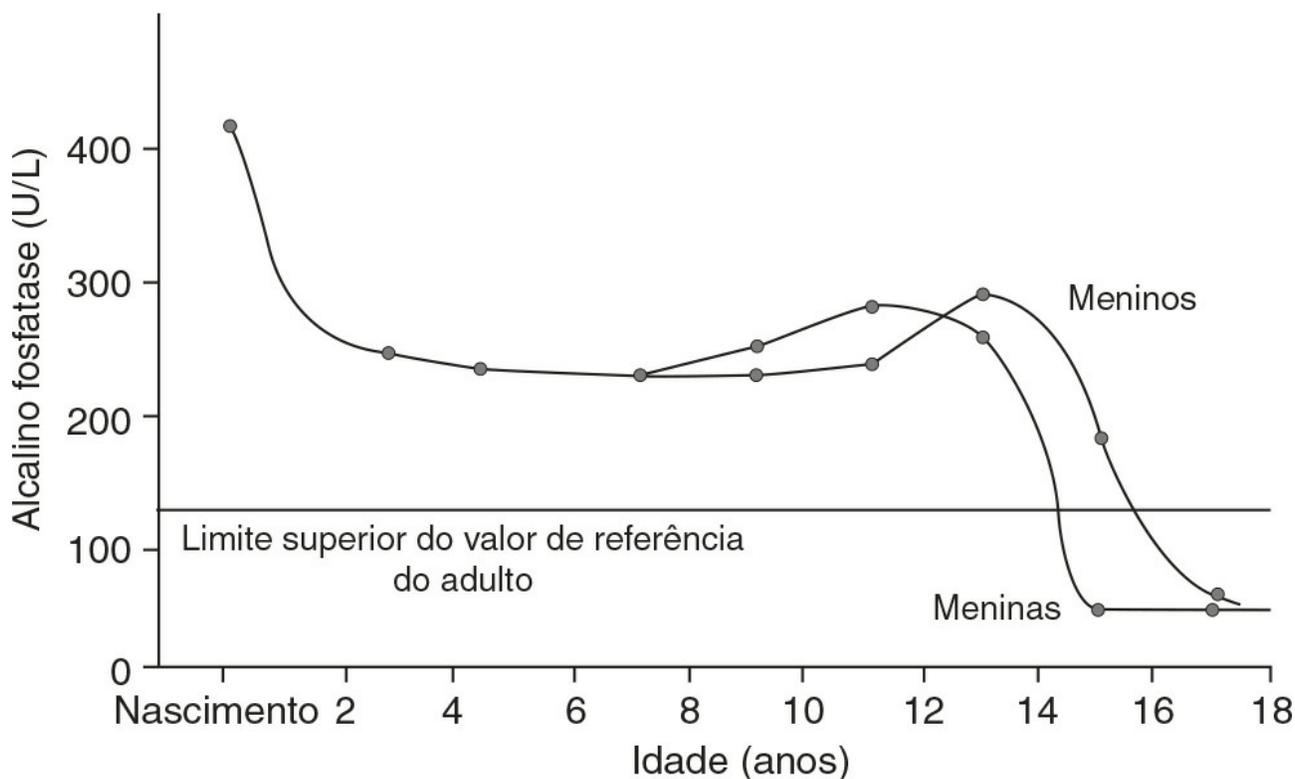


FIGURA 25.3 ■ Alterações relacionadas à idade e ao sexo na atividade da fosfatase alcalina plasmática durante a infância e a adolescência.

A hiperfosfatemia transitória da infância é uma doença rara, de etiologia desconhecida, que ocorre em recém-nascidos e crianças até a idade de cerca de cinco anos, embora possa ocasionalmente estar presente em crianças mais velhas e adultos. É caracterizada por um aumento rápido da atividade da ALP plasmática para valores mais de 20 vezes o limite superior de referência adulto e um retorno subsequente ao valor normal, geralmente em três meses. Não há nenhuma doença óssea ou hepática associada e não há comprovação de que o distúrbio traga sequelas a longo prazo. Seu reconhecimento precoce é importante, pois impede investigações desnecessárias (Cap. 13).

DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO HEPÁTICA

Metabolismo da bilirrubina

A bilirrubina é formada no sistema reticuloendotelial do fígado, do baço e da medula óssea a partir da degradação da hemoglobina. A bilirrubina não conjugada é transportada no plasma ligada à albumina, que possui dois sítios de ligação de bilirrubina, um de alta afinidade e um de baixa afinidade, com uma capacidade máxima de ligação de cerca de 20 μmol de bilirrubina/g de albumina.

A bilirrubina atravessa as membranas sinusoidais de hepatócitos por difusão passiva não dependente de energia. Ela liga-se à proteína Y (ligandina) e é transportada para o retículo endoplasmático liso, onde é conjugada, pela enzima uridina difosfato (UDP)-glicuronosil transferase, para formar um monoglicuronídeo e, em seguida, um diglicuronídeo solúvel em água. O monoglicuronídeo é o conjugado predominante de bilirrubina no recém-nascido, mas representa apenas cerca de 15% de conjugados de bilirrubina total em adultos. A capacidade do fígado de conjugar a bilirrubina neonatal é limitada (ver a seguir), mas aos dois anos de idade, a capacidade de conjugação excede em muito a taxa de entrega de bilirrubina no fígado e apenas 1% da atividade da enzima é necessária para eliminar a bilirrubina na taxa normal de produção.

Conjugados de bilirrubina são secretados através da membrana canalicular para a bile por um transportador de ânions multiespecífico. A taxa de secreção de bilirrubina nos canalículos biliares é dependente da secreção ativa dos sais biliares e da taxa do fluxo biliar. Até 25% da bilirrubina conjugada pode ser hidrolisada no lúmen intestinal, seja não enzimaticamente, sob condições alcalinas, seja pela enzima β -glicuronidase da mucosa, em bilirrubina não conjugada, que é reabsorvida e retorna ao fígado por meio da circulação êntero-hepática. A bilirrubina conjugada é convertida em pigmentos biliares (urobilinoides), principalmente por bactérias intestinais do íleo distal e do cólon.

Hiperbilirrubinemia não conjugada: icterícia fisiológica

A bilirrubina ligada à albumina no sangue pode ser deslocada por fármacos, como antibióticos, e por hormônios e ácidos graxos livres. A bilirrubina livre é solúvel em lipídeos e pode atravessar a barreira hematoencefálica, onde seus efeitos tóxicos resultam em lesão cerebral irreversível (kernicterus). Acredita-se que isto seja causado pelo desacoplamento da fosforilação oxidativa. Uma bilirrubina livre significativa ocorre quando as concentrações plasmáticas de bilirrubina total excedem 340 $\mu\text{mol/L}$ em crianças nascidas a termo, com bilirrubina conjugada abaixo de 25 $\mu\text{mol/L}$. A ausência de uma relação clara entre as concentrações circulantes de bilirrubina e o desenvolvimento de kernicterus em recém-nascidos pré-termo levou ao “nível de ação” para a bilirrubina total ser reduzida a valores tão baixos quanto 170 $\mu\text{mol/L}$. Fatores de risco adicionais putativos para o desenvolvimento de kernicterus incluem acidose, sepse e hipotermia. Têm sido adotadas diretrizes nacionais para a detecção e manejo da hiperbilirrubinemia neonatal para evitar os efeitos devastadores potenciais. No entanto, como a causa pode ser uma crise hemolítica súbita e imprevisível, o kernicterus ainda deve ser completamente eliminado.

A hiperbilirrubinemia é geralmente tratada com fototerapia, que converte a bilirrubina em isômeros solúveis em água, mas, se for grave, pode requerer tratamento por exsanguineotransfusão. Este último procedimento pode ser complicado por uma queda na concentração de cálcio ionizado no plasma e existe um risco associado de parada cardíaca.

A hiperbilirrubinemia não conjugada transitória, que apresenta icterícia no segundo ou terceiro dia de vida extrauterina e persiste por cerca de duas semanas, é conhecida como “icterícia fisiológica do recém-nascido”. Em recém-nascidos prematuros, essa icterícia pode durar até quatro semanas. Durante a primeira semana de vida, as concentrações de bilirrubina plasmática aumentam até acima de 220 $\mu\text{mol/L}$ em 6% dos neonatos saudáveis a termo e em uma maior proporção de neonatos pré-termo. A causa é controversa e quase todas as fases do metabolismo e transporte da bilirrubina foram implicadas. A síntese da bilirrubina está aumentada durante as três primeiras semanas de vida, particularmente em recém-nascidos prematuros, devido à meia-vida reduzida do eritrócito. A alta produção de bilirrubina (100-140 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal/24 h), quase três vezes a produção normal do adulto, excede a capacidade do fígado neonatal de eliminar a bilirrubina não conjugada do plasma, devido à diminuição da captação pela membrana e produção de ligandina, à baixa atividade da UDP-glicuronosil transferase e ao metabolismo e transporte ineficiente de ácidos biliares.

Após a terceira semana de vida, o aumento da carga de bilirrubina é derivado principalmente da reabsorção aumentada de bilirrubina não conjugada pelo intestino. A redução da captação e conjugação da alta carga pelo fígado do recém-nascido prematuro contribui para a icterícia “fisiológica” nesta faixa etária. Tem-se sugerido que a bilirrubina, através de sua oxidação em biliverdina, proporciona um mecanismo de eliminação de radicais livres produzidos durante a doença e que a icterícia fisiológica pode ter um papel benéfico no neonato.

Hiperbilirrubinemia não conjugada: causas patológicas

A hiperbilirrubinemia não conjugada que ocorre dentro de 24 h após o nascimento, que aumenta rapidamente ($>85 \mu\text{mol/L/24 h}$) ou é persistente, deve dar início à investigação de condições secundárias apresentadas no [Quadro 25.5](#). A doença hemolítica do recém-nascido é atualmente incomum, após o uso profilático generalizado de imunoglobulina anti-Rh: quando ocorre, a icterícia se desenvolve nas primeiras seis horas de vida. A esferocitose hereditária e a doença hemolítica ABO são normalmente associadas à icterícia menos grave. Esta última doença é resolvida conforme os eritrócitos circulantes revestidos de anticorpos anti-A e anti-B são lisados.

A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária é uma causa hereditária comum de doença hemolítica e deve ser descartada em neonatos com hiperbilirrubinemia persistente. A hemólise nesta doença pode ser precipitada pela exposição a produtos químicos, drogas e infecção e pode ser mais grave em povos mediterrâneos e orientais do que em afro-americanos.

QUADRO 25.5

Causas patológicas da hiperbilirrubinemia não conjugada no neonato

- Doença hemolítica Rhesus do recém-nascido
- Doença hemolítica ABO
- Esferocitose congênita
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
- Infecção pré-natal
- Hipotireoidismo
- Doenças hereditárias do metabolismo da bilirrubina

Infecções congênicas, como sífilis, rubéola e toxoplasmose, podem provocar o aumento da reciclagem do eritrócito e hemólise, o que pode contribuir para a hiperbilirrubinemia não conjugada.

Doenças hereditárias do metabolismo da bilirrubina que surgem na infância

A deficiência de glicuronosil transferase hereditária (síndrome de Crigler-Najjar) é uma doença rara de deficiência da conjugação de bilirrubina, que surge com hiperbilirrubinemia não conjugada progressiva desde o nascimento. No tipo I, há a completa ausência da atividade da glicuronosil transferase hepática. A doença é herdada na forma autossômica recessiva. Com um tratamento moderno de fototerapia (10-12 h/dia) e exsanguinotransfusões, o kernicterus agora é menos comum, mas os indivíduos afetados ainda desenvolvem complicações neurológicas graves durante a adolescência. Muitos indivíduos até os cinco anos são tratados com transplante de fígado. Heterozigotos têm concentrações de bilirrubina plasmática normais, mas a atividade da enzima hepática é reduzida em cerca de 50%. Alguns heterozigotos podem apresentar hiperbilirrubinemia não conjugada no período neonatal.

No tipo II, a atividade da glicuronosil transferase é detectável, mas acentuadamente reduzida. A hiperbilirrubinemia não conjugada surge no nascimento e persiste na vida adulta. Formas mais leves da doença são indistinguíveis da síndrome de Gilbert, uma doença autossômica dominante benigna caracterizada por hiperbilirrubinemia não conjugada, leve e flutuante. A deficiência de glicuronosil transferase do tipo II é herdada de forma autossômica dominante com penetrância variável. Como a atividade da enzima hepática normalmente excede a taxa de entrega de bilirrubina, pequenas alterações da atividade enzimática podem alterar significativamente a expressão da doença. O tratamento com fenobarbital, que induz a atividade da enzima, resulta em rápida diminuição da concentração de bilirrubina plasmática, máxima no sexto dia, em crianças com o transtorno do tipo II, mas não com o tipo I.

Hiperbilirrubinemia conjugada e doença hepatocelular

A hiperbilirrubinemia conjugada, definida em recém-nascidos como a concentração plasmática de bilirrubina conjugada acima de 25 $\mu\text{mol/L}$, é sempre patológica. Assim como em adultos, a causa pode ser a colestase extra ou intra-hepática ou necrose hepatocelular (Quadro 25.6). Testes de função hepática de rotina são, muitas vezes, pobres discriminadores de etiologia durante o período neonatal, mas a presença de fezes claras é sugestiva de colestase.

QUADRO 25.6

Algumas causas de doença hepática neonatal/infantil

Neonatal

- Colestase
 - Atresia biliar
 - Cisto de colédoco
 - Deficiência de α_1 -antitripsina
 - Defeitos de síntese de ácidos biliares
 - Nutrição parenteral
- Doença hepatocelular
 - Infecção
 - Hemocromatose neonatal
- Doenças metabólicas hereditárias (síndrome de Zellweger, tirosinemia tipo I, galactosemia clássica, intolerância à frutose, Niemann-Pick tipo C)

Infância

- Hepatites virais
- Deficiência de α_1 -antitripsina
- Doença de Wilson
- Fibrose cística

As atresias biliares compreendem um grupo de doenças em que todos os graus de obstrução do ducto biliar podem estar presentes, desde a redução acentuada do número de ductos biliares até a ausência completa. A hiperbilirrubinemia conjugada se desenvolve durante a primeira semana de vida e continua a aumentar, causando uma icterícia flutuante e retardo no crescimento. O diagnóstico precoce, por ultrassonografia abdominal e estudos de isótopos, é importante, pois a atresia extra-hepática pode ser tratada cirurgicamente com sucesso com o procedimento de Kasai (portoenterostomia hepática). O transplante de fígado é realizado em alguns casos.

A deficiência de α_1 -antitripsina é provavelmente a doença metabólica hereditária mais comum que causa hiperbilirrubinemia neonatal conjugada suficiente para imitar a atresia biliar grave. A doença hepática ocorre em pacientes com o fenótipo PiZZ, dos quais 10-20% apresentam colestase neonatal. O diagnóstico deve ser confirmado através da determinação do fenótipo/genótipo.

Defeitos na síntese de ácidos biliares (ácido cólico e ácido quenodesoxicólico) a partir do colesterol são causas hereditárias raras de icterícia colestática. A icterícia é geralmente associada à esteatorreia e à má absorção das vitaminas - lipossolúveis. A definição de defeitos da síntese de ácidos biliares depende da identificação de perfis anormais de ácidos biliares ou de álcoois na urina.

A nutrição parenteral prolongada pode causar doença hepática colestática com um aumento progressivo da atividade de fosfatase alcalina plasmática e um aumento posterior das transaminases plasmáticas. A etiologia não é clara, mas pode ser causada por uma colangite ascendente, secundária à estase intestinal. A doença geralmente se resolve quando a nutrição parenteral é parada e a nutrição enteral é iniciada ou retomada, mas, em algumas crianças, as anomalias persistem e uma doença hepática crônica pode sobrevir. Algumas crianças foram tratadas com sucesso com uma combinação de transplante de fígado e de intestino delgado.

A doença hepatocelular em neonatos é associada à elevação das atividades da aminotransferase plasmática, redução da albumina plasmática e prolongamento do tempo de protrombina. Clinicamente, pode haver edema e ascite. Quando dano hepático ocorreu no útero, por exemplo, em infecções congênitas e algumas doenças metabólicas hereditárias, os recém-nascidos podem apresentar, logo após o nascimento, efeitos neurológicos de hemorragia intracraniana antes da doença hepática se tornar evidente clinicamente.

A infecção adquirida no período pós-natal pode sobrepor uma doença metabólica hereditária, como tirosinemia tipo 1 ou galactosemia clássica.

A hemocromatose neonatal é uma doença hereditária rara, caracterizada por icterícia, insuficiência hepática e hipoglicemia no período neonatal. Embora a distribuição da sobrecarga de ferro no fígado e nos tecidos extra-hepáticos, como o coração e pâncreas, seja semelhante à da hemocromatose hereditária, as duas condições são distintas. A etiologia da hemocromatose neonatal não é clara; provavelmente é herdada de forma autossômica recessiva. A saturação de transferrina (80-90%) e a concentração de ferritina séricas estão ambas marcadamente elevadas.

Em muitas crianças, é impossível diferenciar a colestase da doença hepatocelular. Várias doenças metabólicas hereditárias estão associadas à doença hepatocelular neonatal. Às vezes, há indicadores clínicos para o diagnóstico, como a dismorfia craniofacial da doença peroxissômica síndrome de Zellweger (p. 473). Na ausência de quaisquer sinais clínicos específicos, as seguintes investigações devem ser realizadas:

- sangue: gases, $[H^+]/pH$
- plasma: lactato, glicose, amônia, aminoácidos, α_1 -antitripsina, tempo de protrombina (razão normalizada internacional).

Dado que o fígado possui uma renovação metabólica significativa, não é de se estranhar que doenças metabólicas hereditárias, como defeitos da oxidação de ácidos graxos, doença do armazenamento de glicogênio tipo 1 e distúrbios do ciclo da ureia, estejam associadas à doença hepática precoce. Os recém-nascidos afetados encontram-se gravemente doentes e o diagnóstico pode ser indicado por hipoglicemia ou hiperamonemia, além de testes de função hepática anormais.

As doenças em que os principais achados bioquímicos iniciais relacionam-se ao fígado incluem a forma aguda da tirosinemia tipo I (deficiência da fumarilacetoacetato hidrolase). Os sinais e sintomas do início da forma aguda neonatal incluem insuficiência hepática aguda com hepatomegalia, tubulopatia, hipoglicemia, deficiência do crescimento, vômitos, diarreia e um odor semelhante ao de couve; alguns recém-nascidos podem apresentar crise neurológica. As concentrações plasmáticas de tirosina e metionina encontram-se acentuadamente elevadas. A análise de ácidos orgânicos na urina mostra concentrações elevadas dos metabólitos de tirosina, ácidos 4-hidroxifenilático e 4-hidroxifenil pirúvico e succinilacetona. Destes resultados bioquímicos, apenas este último, succinilacetona, é específico para o defeito, e permite a diferenciação de tirosinemia transitória da infância. A tirosinemia tipo I pode agora ser tratada com sucesso usando 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclo-hexanodiona (NTBC), que inibe a enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase e, assim, a formação de fumarilacetoacetato e succinilacetona. A succinilacetona inibe a enzima porfobilinogênio sintase; conseqüentemente, os indivíduos mais velhos com tirosinemia tipo I podem apresentar características semelhantes às da porfiria aguda intermitente. O carcinoma hepatocelular é uma complicação significativa e os pacientes devem ser monitorados regularmente pela medição da alfafetoproteína plasmática.

Existem três doenças hereditárias separadas do metabolismo da galactose. A mais comum e grave de todas (galactosemia clássica) é a deficiência de galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT). A apresentação clínica aguda da galactosemia inclui vômitos e diarreia, disfunção hepática, com coagulopatia acentuada, septicemia por *Escherichia coli* devido à deficiência da capacidade bactericida de leucócitos e catarata. A atividade da galactose-1-fosfato uridiltransferase deve ser medida nas hemácias.

A restrição dietética de galactose pode reverter esses problemas agudos, mas o desenvolvimento de complicações a longo prazo, tais como o atraso do desenvolvimento, anormalidades da fala e falência ovariana prematura, pode não ser afetado pelo início precoce da terapia. O mau desfecho do tratamento da galactosemia clássica se deve à produção endógena de galactose-1-fosfato pela ação da epimerase ou à baixa disponibilidade intracelular de UDP- galactose, um componente necessário de alguns glicolipídeos e glicoproteínas.

Doença hepática em crianças mais velhas

As causas mais comuns das doenças hepáticas na infância são a hepatite viral, autoimune e induzida por medicamentos. No entanto, algumas doenças metabólicas, como a deficiência de α_1 -antitripsina, tirosinemia, doença de Wilson ou fibrose cística, devem ser excluídas. Um quadro semelhante à síndrome de Fanconi com osteopenia e raquitismo pode indicar a presença de dano tubular renal secundário à tirosinemia tipo I, doença de Wilson ou intolerância hereditária à frutose. A tirosinemia tipo I também pode-se manifestar com hipertensão e uma crise semelhante à porfiria, devido à inibição induzida por succinilacetona da desidratase do ácido 5-aminolevulínico (ALAD), a enzima limitante da velocidade na via metabólica da porfirina.

Doença de Wilson

Esta doença hereditária recessiva é causada pela deficiência da incorporação hepática de cobre na ceruloplasmina e pela redução da excreção biliar de cobre. O cobre se acumula no fígado e depois no cérebro e rins. A doença pode se manifestar com insuficiência hepática aguda, cirrose ou hepatite crônica após quatro anos de idade, mas já foram encontradas lesões hepatocelulares assintomáticas mais cedo na vida. Uma descrição mais detalhada da doença de Wilson é apresentada no [Capítulo 14](#).

Síndrome de Reye ou doença semelhante à síndrome de Reye

A hepatite associada a encefalopatia aguda e infiltração gordurosa de tecidos é conhecida como síndrome de Reye. O aparecimento da doença pode ser precipitado por uma variedade de condições, incluindo doenças virais, especialmente varicela ou gripe pelo vírus influenza A ou B, fármacos, tais como salicilatos ou valproato de sódio, e toxinas, incluindo inseticidas e aflatoxinas.

A doença geralmente se manifesta em crianças de 3 a 12 anos. Após uma doença de aparência viral, a criança desenvolve vômitos persistentes e uma encefalopatia progressiva, com irritabilidade, confusão e, na sua forma mais grave, coma. Raramente há icterícia. As características bioquímicas incluem hipoglicemia, o aumento da concentração de amônia plasmática e da atividade da aminotransferase e o prolongamento do tempo de protrombina.

Várias doenças metabólicas hereditárias manifestam-se clinicamente e bioquimicamente de modo semelhante à síndrome de Reye. Estas incluem distúrbios da oxidação dos ácidos graxos de cadeia média e longa e algumas acidemias orgânicas. A síndrome de Reye não deve ser diagnosticada em uma criança abaixo de 3 anos de idade até que um defeito genético tenha sido excluído. Dada a possível ligação entre a síndrome de Reye e salicilatos, recomenda-se que eles não sejam administrados a crianças menores de 16 anos. Isto levou a uma redução significativa no número de casos registrados.

Leitura complementar

Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2003.

Green A, Morgan I, Gray J. Neonatology and laboratory medicine. 2nd ed. London: ACB Venture Publications; 2003.

Um livro sucinto e barato para o bioquímico, que cobre principalmente o diagnóstico laboratorial e a gestão de distúrbios presentes no recém-nascido. O livro também inclui casos ilustrativos e protocolos de investigação específicos.

Mérelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM et al. Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2001;3, CD001402.

Milford-Ward A, Sheldon J, Rowbottom A et al. editors. PRU handbook of clinical immunochemistry. 9th ed. Sheffield: PRU Press; 2007. Rennie JM, editor. Rennie & Robertson's textbook of neonatology. 5th ed Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012.

Um livro-texto extenso que cobre todos os aspectos de neonatologia clínica, incluindo exames laboratoriais; este é um livro de referência importante para os bioquímicos clínicos que trabalham em estreita colaboração com unidades neonatais.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed New York: McGraw-Hill; 2001.

O livro de referência essencial padrão para aqueles com um interesse especial em distúrbios metabólicos hereditários.

Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum metabolicum. Manual of metabolic paediatrics. 2nd ed. London: Schattauer; 2004.

Fontes de informação disponíveis na Internet [Acesso em outubro de 2013]

Congenital disorders of glycosylation, <http://www.euroglycanet.org>

Mitochondrial disorders, <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html>

Neuromuscular Disease Center, Washington University, St Louis, MO, USA. <http://neuromuscular.wustl.edu/>

Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Catálogo de genes humanos e doenças genéticas mantido pelo National Centre for Biotechnology Information, Estados Unidos.

UK Metabolic Biochemistry Laboratory Network. <http://metbio.net>

Ensaio para metabólitos e enzimas especializadas para doenças metabólicas hereditárias. Há também uma formação e educação iniciativa ativa e orientações de boas práticas destinado a ajudar os laboratórios não especialistas locais e equipes clínicas.

UK Newborn Screening Programme Centre. <http://newbornscreeningbloodspot.org.uk>.

O site inclui detalhes do programa de rastreio do Reino Unido e padrões Reino Unido.

CAPÍTULO 26

Introdução à hematologia e à ciência transfusional

David Ah-Moye • Ceinwen Davies • Joanne Goody • Peter Hayward • Rebecca Frewin

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

HEMATOLOGIA GERAL

Análise do hemograma completo
Contagem de reticulócitos
Taxa de sedimentação dos eritrócitos e viscosidade do plasma
Citometria de fluxo
Estudos hematínicos
Triagem de hemoglobinopatias
Testes para mononucleose infecciosa

MORFOLOGIA

Exame do esfregaço de sangue
Morfologia celular dos eritrócitos
Morfologia das anemias
Morfologia normal dos leucócitos
Morfologia anormal dos leucócitos
Doenças hematológicas malignas

HEMOSTASIA

Introdução
A cascata de coagulação
Exames laboratoriais de coagulação
Interpretação dos testes de coagulação

TRANSFUSÃO DE SANGUE

Introdução
Antígenos do grupo sanguíneo
Testes laboratoriais de transfusão
Investigação de reação transfusional suspeita
Doença hemolítica do recém-nascido
Produtos derivados de sangue
Riscos associados à transfusão
Regulamentação

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

A hematologia é o estudo do sangue e de sua formação, composição, funções e doenças. A formação das células sanguíneas (hematopoiese) é descrita no [Capítulo 27](#). Os laboratórios de hematologia realizam uma variedade de testes de composição e função do sangue que auxiliam o clínico no diagnóstico e na conduta frente à doença. Os laboratórios são comumente divididos em três principais categorias: hematologia geral, hemostasia e transfusão sanguínea. Este capítulo oferece uma visão geral das diferentes técnicas diagnósticas relacionadas a cada categoria.

HEMATOLOGIA GERAL

O laboratório de hematologia geral realiza análises numérica, morfológica e bioquímica de amostras sanguíneas (agora, frequentemente como parte de laboratório de ciências sanguíneas combinadas). As amostras sanguíneas devem ser misturadas a agentes anticoagulantes tais como o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para hemograma completo e contagem de reticulócitos, análise de esfregaço sanguíneo e viscosidade do plasma; e citrato trissódico para testes de coagulação e mensuração da taxa de sedimentação de reticulócitos.

Análise do hemograma completo

O hemograma completo (HC) é o teste de triagem mais requisitado em hematologia. O teste compreende:

- Concentração de hemoglobina (Hb)
- Contagem de eritrócitos (do inglês, RBC)
- Índices hematimétricos (conteúdo de hemoglobina e volume)
- Contagem de leucócitos (do inglês, WBC)
- Contagem diferencial de leucócitos (neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos)
- Contagem de plaquetas

O HC é um teste valioso de triagem de primeira linha, do qual investigações posteriores podem ser geradas ([Tabela 26.1](#)). O clínico utiliza as informações do HC junto ao histórico clínico, exame físico e outras investigações visando a formular e a distinguir os diagnósticos diferenciais.

TABELA 26.1 Intervalos de referência hematológicos padrão de adultos (baseados naqueles usados no laboratório dos autores)

Parâmetro	Unidade	Intervalo (feminino)	Intervalo (masculino)
Hb	g/L	115-165	130-180
RBC	$10^{12}/L$	3,80-5,80	4,5-6,5
Ht	L/L	0,37-0,47	0,4-0,54
VCM	fL	80-100	80-100
HCM	pg	27-32	27-32
CHCM	g/L	285-330	285-330
WBC	$10^9/L$	3,6-11	3,6-11
PLT	$10^9/L$	140-400	140-400
Neutrófilos	$10^9/L$	1,8-7,5	1,8-7,5
Linfócitos	$10^9/L$	1-4	1-4
Monócitos	$10^9/L$	0,2-0,8	0,2-0,8
Eosinófilos	$10^9/L$	0,1-0,4	0,1-0,4
Basófilos	$10^9/L$	0,01-0,1	0,01-0,1
ESR (<50 anos)	mm/h	3-9	1-7
ESR (≥50 anos)	mm/h	5-15	2-10
Viscosidade do plasma	mPa/s	1,5-1,72	1,5-1,72
Reticulócitos	$10^9/L$	76-130	76-130
B ₁₂ sérica	ng/L	180-1.000	180-1.000
Folato sérico	μg/L	>4,0	>4,0
Ferritina sérica	μg/L	10-300	25-350

Todos os valores são para sangue total, salvo indicação. Hb hemoglobina; RBC, eritrócitos; Ht, hematócrito; VCM, volume corpuscular celular; HCM, hemoglobina corpuscular média; CHCM, concentração de hemoglobina corpuscular média; WBC, leucócitos; PLT, plaquetas; ESR, taxa de sedimentação de eritrócitos.

As contagens completas do sangue são realizadas em analisadores automáticos que fornecem a correta quantificação dos parâmetros celulares, além de gerar alertas, comumente conhecidos como “flags” ou alarmes, relacionados à presença de características não usuais que podem demandar revisão do esfregaço sanguíneo.

Hemoglobina

A principal função da hemoglobina, presente somente nos eritrócitos, é transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos (Cap. 5). A hemoglobina é medida por espectrometria. O sangue total diluído é misturado com um reagente (p. ex. Stromatolyser®) que resulta em lise celular e consequente conjugação da hemoglobina com um composto como o cianeto de potássio ou laurel sulfato de sódio, previamente à mensuração da absorvância. A presença de altas concentrações de substâncias que elevem a absorvância, por exemplo, lipoproteínas ricas em triglicérides, podem causar um falso aumento da hemoglobina em alguns métodos.

Contagem celular

As células sanguíneas são contabilizadas e medidas por métodos de impedância elétrica ou dispersão a laser. Os métodos por impedância são baseados na propriedade de que as células sanguíneas são péssimas condutoras de eletricidade. O princípio está relacionado a um aumento mensurável na impedância elétrica quando há a passagem das células por uma abertura através da qual uma corrente elétrica é aplicada. A altura do pulso é proporcional ao volume da célula. Cada célula gera um impulso separado. O princípio da dispersão a laser reside na dispersão da luz pelas células quando passam através de um feixe de laser: o número de células pode ser contado e a informação a respeito das células pode ser obtida de acordo com o padrão de separação. A contagem de leucócitos é realizada após a lise dos eritrócitos.

A agregação das células resulta em subestimação do número de células. Isto pode ocorrer, por exemplo, como resultado da autoaglutinação dos eritrócitos na doença por aglutininas a frio ou da agregação *in vitro* de plaquetas secundária à mistura inadequada de anticoagulante.

Índices hematimétricos

Os índices hematimétricos são combinações de parâmetros derivados e mensurados dos eritrócitos. Os índices hematimétricos comumente usados são:

- Volume corpuscular médio (VCM)
- Hematócrito (Ht), volume percentual de eritrócitos no sangue.
- Hemoglobina corpuscular média (HCM), massa média de hemoglobina por eritrócito.
- Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), a concentração média de hemoglobina por eritrócito.

Alguns analisadores medem o VCM e calculam o Ht; outros medem o Ht e calculam o VCM.

O Volume Corpuscular Médio é útil para avaliar a anemia. Por exemplo, o VCM está reduzido na anemia por deficiência de ferro e aumentado na anemia megalobástica.

A Hemoglobina Corpuscular Média está reduzida na deficiência de ferro e talassemias; testes adicionais, tais como a mensuração de ferritina e HbA₂, podem ser utilizados na diferenciação de ambas as condições.

A Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) está reduzida na deficiência de ferro, porém provavelmente é uma ferramenta de maior utilidade laboratorial do que clínica. Em condições de higidez, é muito estável, podendo ser usada como controle interno de qualidade; uma significativa mudança na média diária do CHCM indica um desvio na calibração do analisador ou uma falha em sua função. A CHCM também é útil na detecção de resultados anômalos: um falso aumento na concentração de hemoglobina pode ocorrer, por exemplo, em decorrência de lipemia; uma falsa redução na contagem de glóbulos vermelhos pode ocorrer, por exemplo, devido à autoaglutinação dos eritrócitos. Ambas as condições irão resultar em um falso aumento do CHCM.

As fórmulas dos parâmetros são descritas a seguir:

$$\text{VCM (fL)} = \frac{\text{Ht (L/L)} \times 1.000}{\text{RBC (10}^{12}/\text{L)}}$$

$$\text{HCM (pg)} = \frac{\text{Hb (g/L)}}{\text{RBC (10}^{12}/\text{L)}}$$

$$\text{CHCM (g/L)} = \frac{\text{Hb (g/L)}}{\text{Ht (L/L)}}$$

Diferencial de leucócitos

Os leucócitos estão envolvidos na resposta imunológica celular à infecção e em outras causas de inflamação. Os cinco tipos de células brancas do sangue diferem em termos de volume, condutividade, propriedades de dispersão de luz, absorção de corantes fluorescentes, afinidade por corantes citoquímicos e resistência a agentes líticos. Essas propriedades, usadas em várias combinações, permitem a sua identificação. A [Figura 26.1](#) demonstra típicos diagramas de dispersão de leucócitos para uma amostra de sangue normal

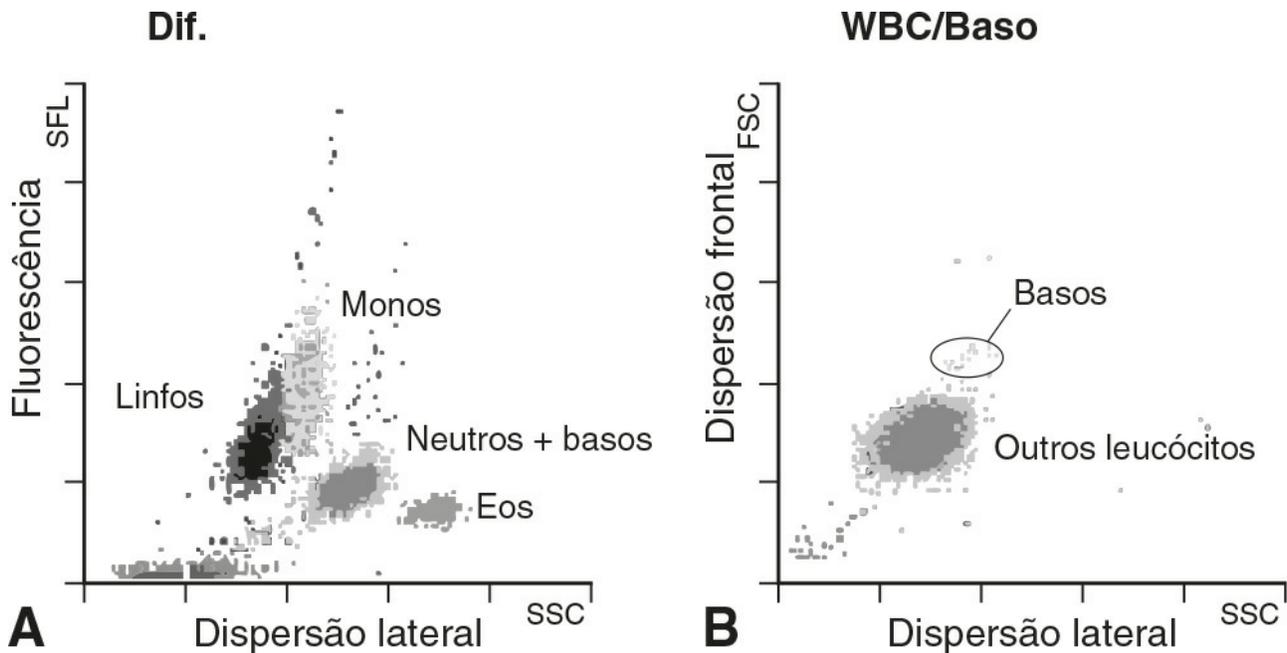


FIGURA 26.1 ■ Contagem diferencial de leucócitos em cinco partes em um analisador Sysmex XE2100®. Observe que os neutrófilos e basófilos não podem ser separados no diagrama de dispersão das populações através da fluorescência lateral (SFL) contra a dispersão lateral da luz (SSC) (A). A contagem de basófilos é obtida através do tratamento dos leucócitos com reagente ácido que induz a retração de todos os glóbulos brancos, deixando os núcleos “nus”; neste caso, somente os basófilos permanecem intactos (B). A contagem de neutrófilos é então obtida subtraindo-se a contagem de basófilos da contagem combinada de neutrófilos e basófilos. Linfos, linfócitos; monos, monócitos; neutros, neutrófilos; eos, eosinófilos; basos, basófilos.

Contagem de plaquetas

A principal função das plaquetas é a de formar um tampão em locais de dano ao endotélio vascular. Uma contagem baixa de plaquetas (trombocitopenia) pode ser resultado da diminuição da produção, do aumento no consumo ou de sequestro esplênico anormal. A diminuição da produção é consequência da falência geral da medula óssea ou depressão seletiva, como por exemplo na infecção viral, no uso de drogas e produtos químicos. O consumo de plaquetas é uma característica de certos tipos de doenças autoimunes, coagulação intravascular disseminada (o qual é, frequentemente, consequência de septicemia) e púrpura trombocitopênica trombótica. Uma contagem elevada de plaquetas (trombocitose) pode ser observada como parte de um processo reativo, como por exemplo uma infecção ou em neoplasias mieloproliferativas. Os analisadores hematológicos automatizados medem rotineiramente o número de plaquetas por impedância ou dispersão a laser; o método de referência utiliza citometria de fluxo após a marcação das plaquetas com os anticorpos anti-CD41 ou anti-CD61.

Contagem de reticulócitos

Os reticulócitos são glóbulos vermelhos imaturos liberados a partir da medula óssea para a circulação de um a dois dias antes da maturação. Um aumento na contagem de reticulócitos é indicativo de um aumento na produção de glóbulos vermelhos (eritropoiese) visando a satisfazer uma demanda fisiológica como, por exemplo, na anemia hemolítica.

Reticulócitos contêm RNA ribossomal, o qual pode ser detectado principalmente por dois métodos. No primeiro, os eritrócitos não fixados são incubados com corantes como o novo azul de metileno, o que promove a precipitação do RNA ribossomal e o aparecimento de um retículo azul intracelular. O retículo pode ser visualizado com microscopia de luz permitindo que os reticulócitos sejam contabilizados. Atualmente, a maioria dos analisadores automatizados realizam

contagens de reticulócitos por citometria de fluxo, utilizando um corante fluorescente que se liga ao RNA ribossomal; o número de reticulócitos pode ser expresso como um percentual do total de eritrócitos ou ainda em número absoluto.

Taxa de sedimentação dos eritrócitos e viscosidade do plasma

A taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR, do inglês *erythrocyte sedimentation rate*), expressa em mm/h, é uma medida da velocidade em que os eritrócitos sedimentam quando uma amostra de sangue anticoagulado é deixada em repouso em uma coluna.

A viscosidade do plasma é normalmente medida por um viscosímetro automatizado. O plasma é arrastado através de um tubo capilar sob pressão e temperatura constantes; a taxa de fluxo é medida e expressa como a viscosidade do plasma em relação à água destilada.

A mensuração da ESR ou viscosidade do plasma pode ser útil na avaliação da resposta de fase aguda. Ambos sofrem interferência da presença de grandes proteínas tais como fibrinogênio, α_2 -macroglobulina e imunoglobulinas, e estão, por conseguinte, normalmente elevados durante uma resposta de fase aguda. Ambos são ferramentas não específicas de triagem para a inflamação e são úteis no controle de doenças, tais como a artrite reumatoide, e na resposta ao tratamento, por exemplo, com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e fator de necrose antitumoral.

A viscosidade do plasma apresenta várias vantagens em relação a ESR. Por exemplo, não é afetada por fatores fisiológicos e ambientais. A mensuração é rápida, reprodutível e presta-se melhor aos procedimentos de garantia de qualidade do que a medição do ESR. Por outro lado, apesar de ser um teste barato, a ESR é influenciada por fatores tais como anemia, sexo, idade e, nas mulheres, a fase do ciclo menstrual. A ESR deve ser realizada no prazo de até seis horas após a punção venosa.

Citometria de fluxo

Os leucócitos expressam antígenos nucleares, citoplasmáticos e de superfície característicos; a expressão é referida como o imunofenótipo da célula. A imunofenotipagem tornou-se possível pela disponibilidade de um grande número de anticorpos, dirigidos contra antígenos celulares específicos. Por exemplo, os anticorpos dirigidos contra o antígeno CD19 irão ligar-se aos linfócitos B.

A imunofluorescência constitui a base das investigações em citometria de fluxo. A técnica utiliza anticorpos conjugados com corantes fluorescentes (fluorocromos), tais como isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE) e ficoeritrina cianina (PC). Amostras de sangue total ou medula óssea são incubados com um ou mais anticorpos, cada um conjugado a um fluorocromo diferente. As células são, então, propelidas em fila única no caminho de um feixe de laser. A passagem das células dispersa a luz em todas as direções. A dispersão frontal (DF) é influenciada pelo tamanho de célula ao passo que a dispersão lateral (DL) é influenciada pela estrutura celular e pelo conteúdo. As diferentes populações de células podem ser visualizadas pela plotagem cruzada da DF e DL. À medida que o complexo célula-anticorpo passa através do feixe de laser, o mesmo emite fluorescência. Os diferentes comprimentos de onda da luz emitida são filtrados, permitindo que populações de células específicas sejam selecionadas (*gated*) e os dados, apresentados como gráficos de pontos ou histogramas. Os gráficos de pontos mostram a intensidade de fluorescência, bem como o número de células positivas para determinado antígeno em particular; a intensidade da fluorescência é proporcional ao grau de expressão do antígeno. No exemplo mostrado na [Figura 26.2](#), a amostra de sangue total foi incubada com três conjugados de anticorpo-fluoróforo a saber: CD8-FITC, PE-CD4 e CD3-PC5.

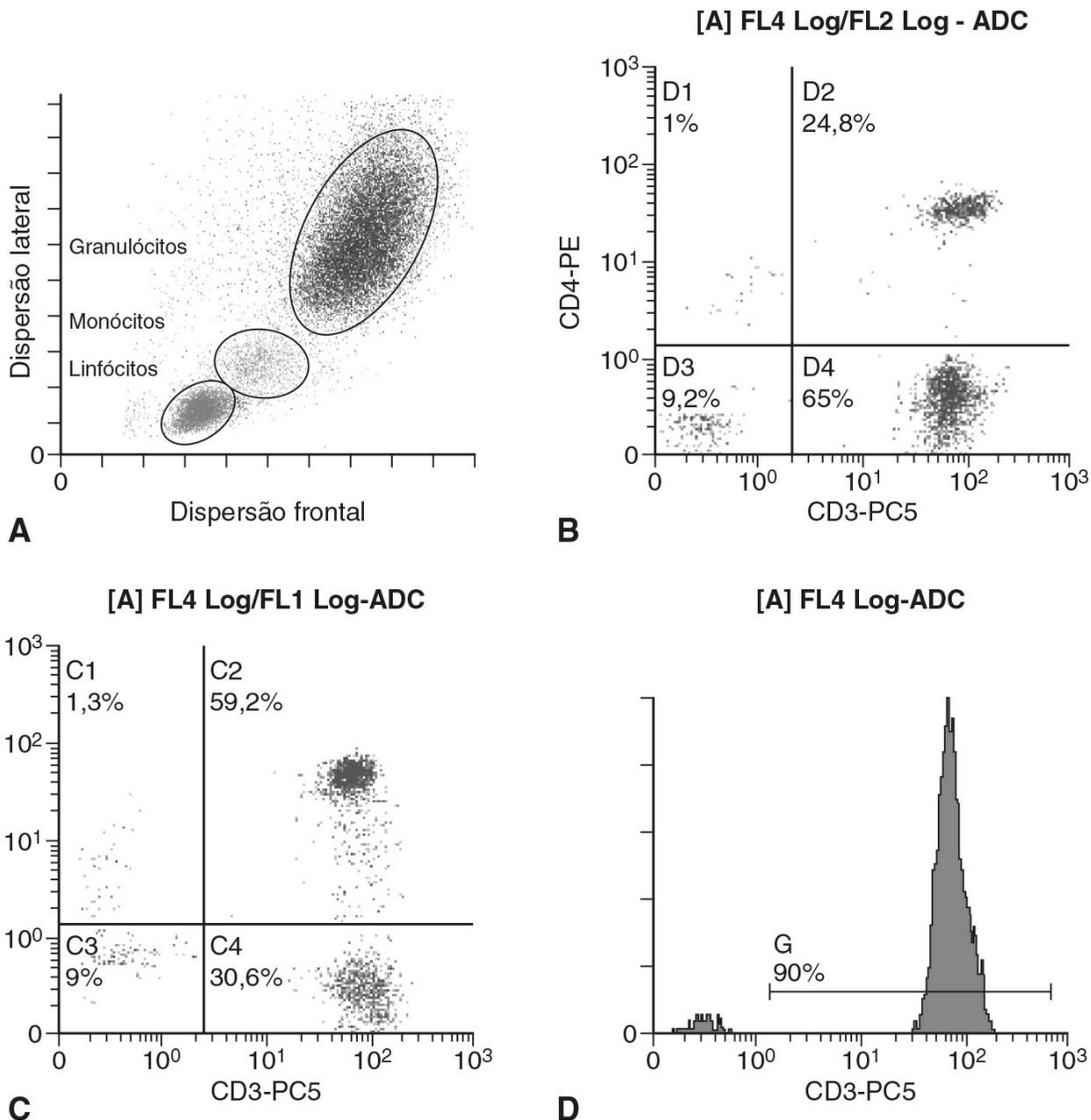


FIGURA 26.2 ■ Gráficos de dispersão, gráficos de pontos e impressões do histograma do citômetro de fluxo Beckman Coulter FC500. (A) Dispersão lateral contra dispersão frontal, mostrando populações de leucócitos. (B) Gráfico de pontos duplo, CD4 vs CD3. (C) Gráfico de pontos duplo, CD8 vs CD3. (D) Histograma único representativo das células CD3 selecionado da população de linfócitos. Nota: O termo granulócitos é o nome coletivo para neutrófilos, eosinófilos e basófilos.

A citometria de fluxo permite a rápida imunofenotipagem das células. Isso é essencial para o diagnóstico e a classificação das leucemias e linfomas, mas é também uma ferramenta útil para a avaliação de condições não malignas e para o controle da contagem de linfócitos CD4⁺ durante o tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A citometria de fluxo também pode ser utilizada para confirmar hemorragia materno-fetal (p. 524), através da detecção de células fetais positivas para o antígeno Rh D e da mensuração de hemoglobina F nas células fetais.

Estudos hematínicos

Os estudos hematínicos compreendem a medição direta da concentração de ferritina (uma medida do estado de ferro), vitamina B₁₂ e folato. São discutidos no [Capítulo 27](#).

Triagem de hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias e as técnicas utilizadas para o diagnóstico são discutidas no [Capítulo 29](#).

Testes para mononucleose infecciosa

A mononucleose infecciosa (MI), também conhecida como febre glandular, é causada pelo vírus de Epstein-Barr (VEB), o qual infecta os linfócitos B. A doença está associada a um título elevado de anticorpos heterófilos, assim denominados por reagirem também com eritrócitos de outras espécies, como, por exemplo, ovinos, bovinos e equinos. Este anticorpo foi denominado anticorpo de Paul-Bunnell, em homenagem aos descobridores John Paul e Walls Bunnell.

O anticorpo de Paul-Bunnell não é absorvido pelos rins de cobaia, em contraste a outros anticorpos heterófilos (anticorpos de Forssman). Os testes de adsorção diferencial utilizam este princípio: o soro do doente é incubado com células vermelhas bovinas e separadamente com o antígeno do rim de cobaia, após o que os eritrócitos equinos (reagente) são adicionados às misturas. A aglutinação dos glóbulos vermelhos apenas na última mistura indica a presença do anticorpo de Paul-Bunnell.

Um teste alternativo é o teste de aglutinação em látex. Um reagente contendo microesferas de látex revestidas com antígeno de Paul-Bunnell purificado é misturado com o soro do paciente; a aglutinação indica a presença do anticorpo de Paul-Bunnell.

A confirmação definitiva da infecção pelo VEB requer detecção sorológica de um aumento no título de IgM antiantígeno de capsídeo específico do VEB que ocorre nas primeiras semanas após a infecção.

MORFOLOGIA

Exame do esfregaço de sangue

O exame microscópico de um esfregaço sanguíneo apropriadamente corado é parte essencial de muitos estudos hematológicos. O esfregaço pode ser feito manualmente ou por uma máquina de esfregaços automatizada. As lâminas são secas ao ar e coradas com corantes do tipo Romanowsky, incluindo May-Grünwald Giemsa ou Wright modificado que contêm Azure B e eosina. As colorações permitem a avaliação do tamanho, forma, maturidade e conteúdo das células sanguíneas por microscopia de luz. O exame de esfregaços sanguíneos é útil na investigação das causas de anemia e no diagnóstico de distúrbios leucocitários, tais como a leucemia, e infecções parasitárias, tais como a malária. Menos comumente, um esfregaço sanguíneo pode ser solicitado por razões específicas, como a busca por acantócitos (eritrócitos com espículas irregulares), que estão associados a abetalipoproteinemia, doença hepática e doenças degenerativas neurológicas raras.

Morfologia celular dos eritrócitos

Na saúde, há pouca variação na forma e no tamanho dos eritrócitos do sangue. Em esfregaços sanguíneos com adequada dispersão celular e coloração, os eritrócitos apresentam contorno circular, com uma borda exterior bem corada e uma zona central mais pálida que ocupa aproximadamente um terço da célula (Fig. 26.3). O eritrócito normal parece ser ligeiramente menor do que o núcleo de um linfócito pequeno e é denominado normocítico (tamanho normal) e normocrômico (características normais de coloração).

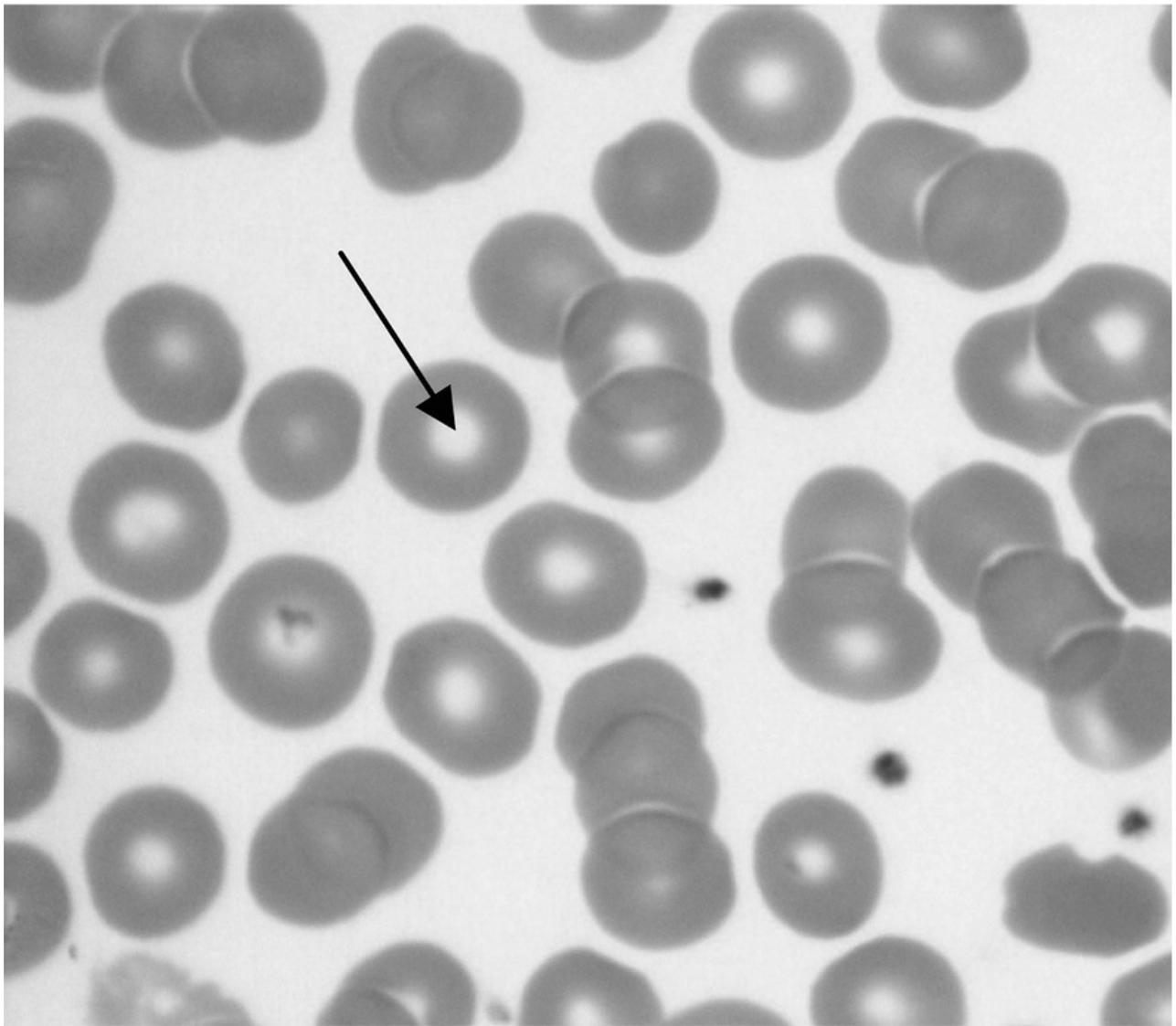


FIGURA 26.3 ■ Células vermelhas normais. A figura mostra a área de palidez central (seta) que ocupa um terço do tamanho da célula.

Informação valiosa pode ser obtida a partir da forma de um glóbulo vermelho, tal como mostrado na [Figura 26.4](#). Em muitas condições hematológicas pode haver um aumento na proporção de glóbulos vermelhos anormais, porém não específicos, denominado poiquilocitose. A verificação dos resultados bioquímicos do paciente é uma boa prática para corroborar os achados morfológicos; por exemplo, se acantócitos estão presentes, os testes de função hepática devem ser verificados, uma vez que os acantócitos são comumente observados em hepatopatias.

Anormalidade eritrocitária	Possíveis causas	Anormalidade eritrocitária	Possíveis causas
 Célula em alvo	Deficiência de ferro, hepatopatia, pós-esplenectomia, hemoglobinopatias, p. ex. talassemia	 Eliptócito	Eliptocitose hereditária, algumas hemoglobinopatias, deficiência de ferro, mielofibrose, anemia megaloblástica
 Estomatócito	Hepatopatia, alcoolismo	 Ovalócito	Ovalocitose do Sudeste Asiático, macro-ovalócitos – síntese de DNA comprometida, p. ex. deficiência de folato e B12
 Célula falciforme	Doenças associadas a presença de hemoglobina S, p. ex. doença falciforme, hemoglobinopatia SC	 Ceratócito	Anemia hemolítica microangiopática, p. ex. coagulação intravascular disseminada, púrpura trombocitopênica trombótica
 Dacriócito	Mielofibrose, infiltração metastática da medula, anemia megaloblástica	 Esquizócito (fragmento de eritrócito)	Anemia hemolítica microangiopática e mecânica
 Esferócito; ausência de palidez central	Anemia hemolítica imune, pós-esplenectomia, esferocitose hereditária, queimaduras severas	 Equinócito (eritrócito crenado); espículas curtas e regulares	Falência de múltiplos órgãos, incluindo falência hepática e renal. É um artefato comum encontrado em esfregaços sanguíneos feitos de amostras antigas
 Eritrócito irregular e contraído; similar ao esferócito, porém não é redondo	Hemoglobinopatias, dano oxidativo especialmente na deficiência de G6PD	 Acantócito; espículas irregulares	Doença hepática, abetalipoproteinemia, acantocitose hereditária

FIGURA 26.4 ■ Eritrócitos. Alterações morfológicas nos glóbulos vermelhos comumente observadas e os distúrbios a que estão associadas.

Morfologia das anemias

A anemia é uma condição na qual o número de eritrócitos, ou a sua capacidade de transporte de oxigênio, é insuficiente para satisfazer as necessidades fisiológicas. Convencionalmente, é definida como uma redução na concentração de hemoglobina abaixo dos valores de referência, ou seja, <130 g/L, em adultos do sexo masculino, e <115 g/L, em adultas do sexo feminino. As causas e os métodos de avaliação da anemia são discutidos no [Capítulo 27](#).

Anemia por deficiência de ferro

Na anemia por deficiência de ferro, os eritrócitos são menores do que o normal (microcitose). A microcitose ocorre porque os eritrócitos em maturação são submetidos a uma divisão celular extra antes que a concentração crítica de hemoglobina, necessária para inibir a mitose, seja atingida. As células são também hipocrômicas, com maior área de palidez central ([Fig. 26.5](#)). Eritrócitos policromáticos (glóbulos vermelhos imaturos que têm uma tonalidade azulada na coloração de rotina devido à retenção de ácido ribonucleico ribossômico) podem estar presentes, indicando aumento da eritropoiese.

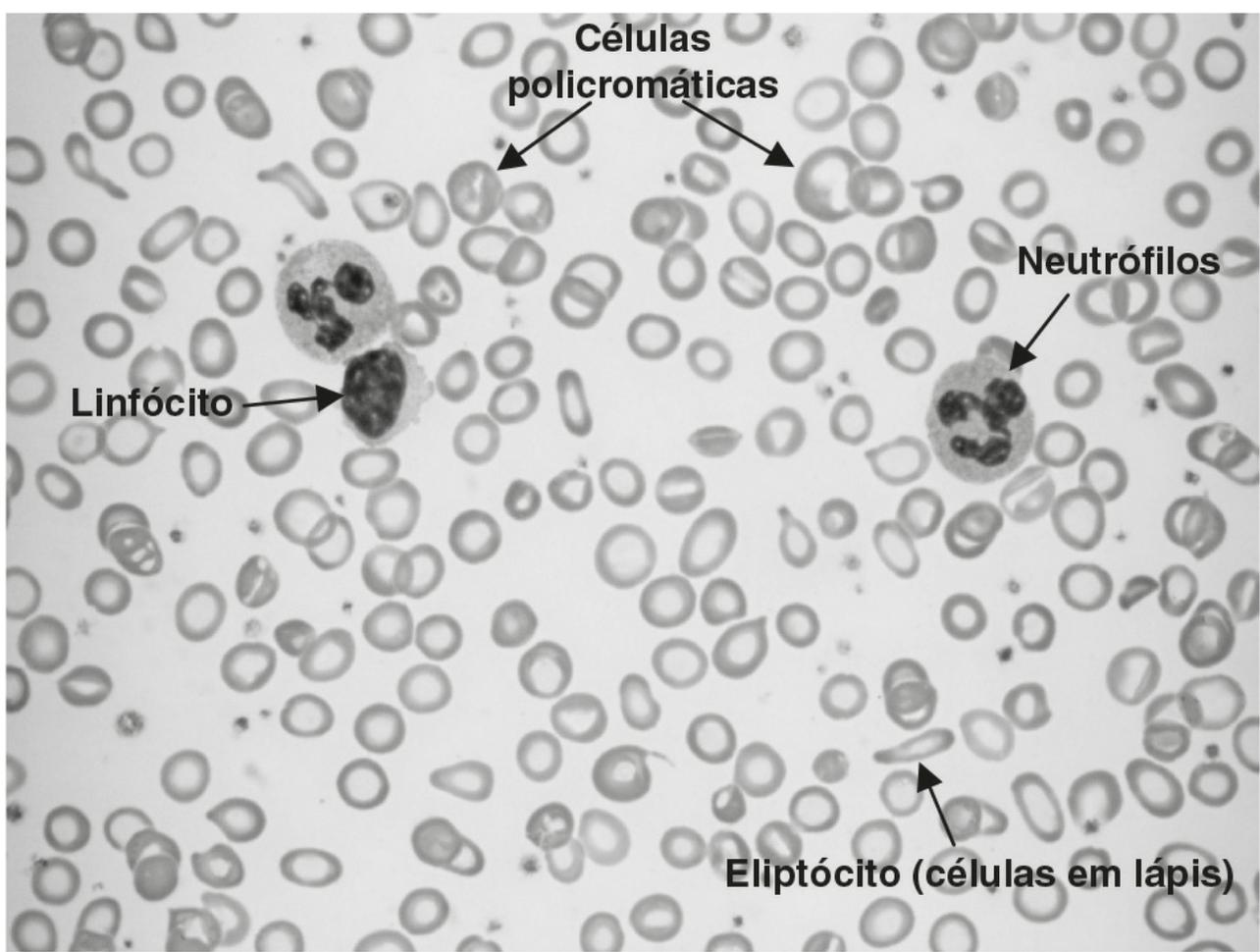


FIGURA 26.5 ■ Anemia ferropriva (AF). Hb 58 g/L, VCM 52,1 fL, HCM 12,7 pg, PLT $608 \times 10^9/L$, ferritina <5 mg/L. O esfregaço sanguíneo mostra eritrócitos microcíticos hipocrômicos, eritrócitos policromáticos e células em lápis. O esfregaço também demonstra dois neutrófilos, um linfócito e um aumento no número de plaquetas.

Anemia megaloblástica

A anemia megaloblástica é comumente causada por deficiência de vitamina B_{12} ou folato, ambos essenciais para a síntese de DNA, ou pela administração de drogas que interfiram na síntese de DNA (p. ex., metotrexato). Os defeitos na síntese do DNA resultam em taxas mais lentas de maturação nuclear em relação ao citoplasma, produzindo, assim, um eritrócito maior do que o normal (macrócito). Dacriócitos e fragmentos de eritrócitos também podem ser vistos, como consequência da eritropoiese ineficaz (Fig. 26.6). Um achado comum é a presença de neutrófilos hipersegmentados (definidos como a presença de um núcleo com mais do que cinco lóbulos).

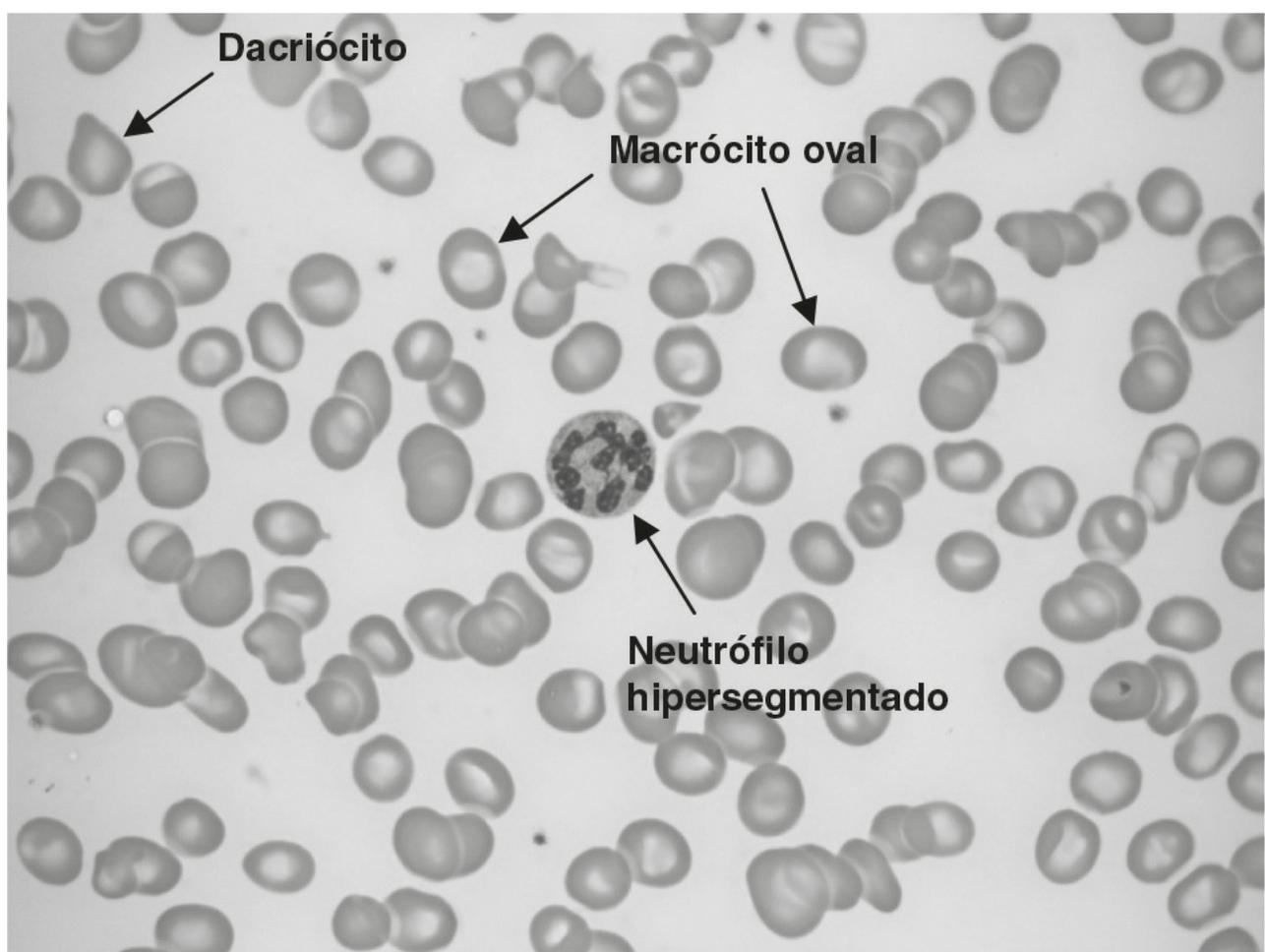


FIGURA 26.6 ■ Anemia megaloblástica Hb 86 g/L, VCM 121,9 FL, HCM 43,9 pg, PLT $110 \times 10^9/L$, Vit. B₁₂ 62 ng/L. O esfregaço demonstra eritrócitos macrocíticos, incluindo macrócitos ovais. O esfregaço também mostra dacriócitos, um neutrófilo hipersegmentado e número reduzido de plaquetas.

Anemia hemolítica autoimune

A anemia hemolítica autoimune é um termo usado para descrever a anemia causada por uma diminuição da meia-vida dos eritrócitos. Na anemia hemolítica autoimune, anticorpos (geralmente IgG) dirigidos contra as células do próprio paciente, estão adsorvidos à superfície dos eritrócitos. Quando estas células circulam através do sistema reticuloendotelial, a superfície dos eritrócitos é erodida, o que leva a uma mudança na sua forma bicôncava para um formato esférico (Fig. 26.7).

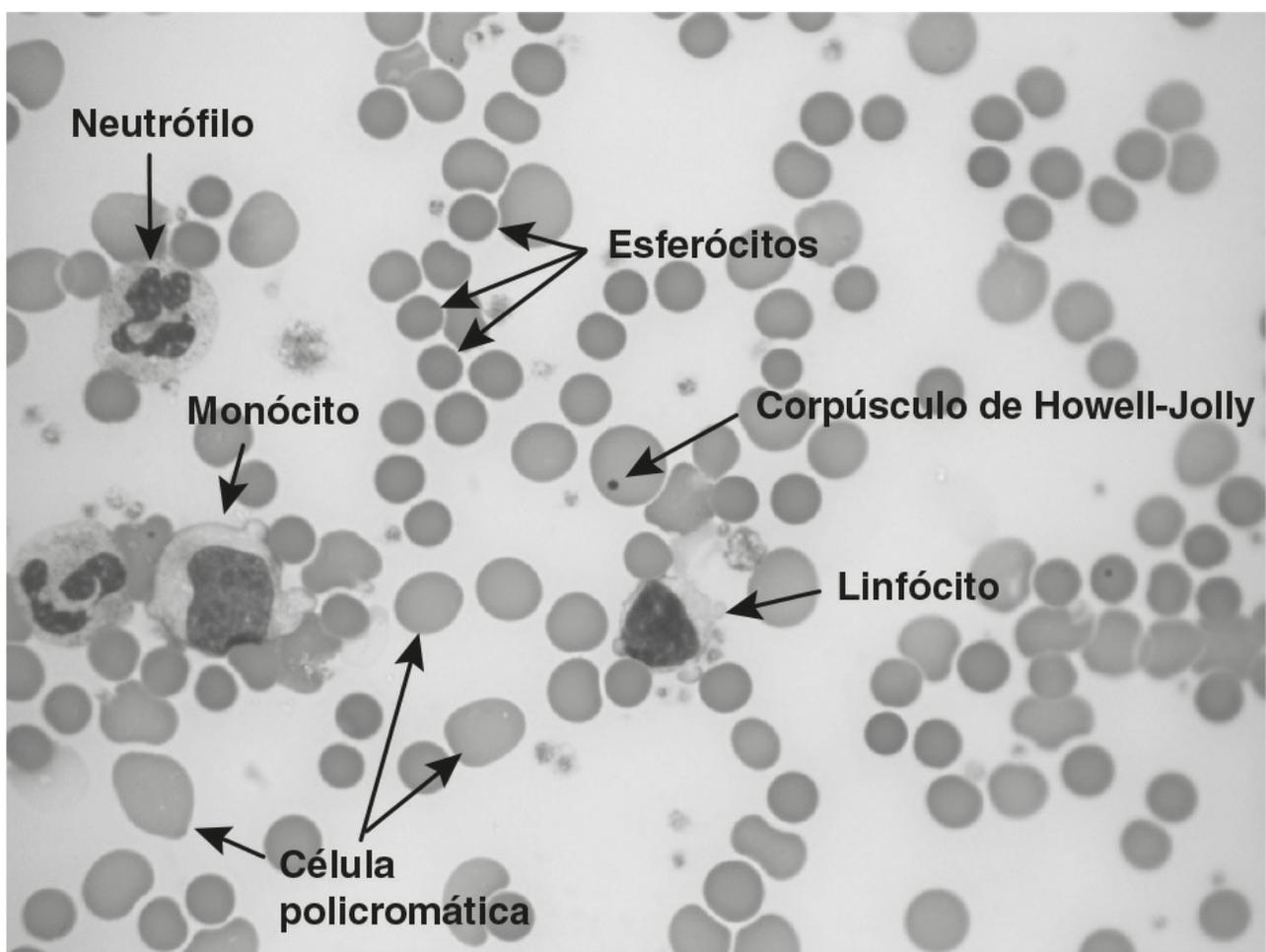


FIGURA 26.7 ■ Anemia hemolítica autoimune, tipo quente. Hb 104 g/L, reticulócitos $604 \times 10^9/L$, haptoglobina $<0,2$ g/L (intervalo de referência 0,7-3,2), teste de antiglobulina direto positivo. O esfregaço sanguíneo demonstra inúmeros esferócitos, células policromáticas e uma célula vermelha contendo corpúsculo de Howell-Jolly. Os corpúsculos de Howell-Jolly são normalmente encontrados em pacientes submetidos a esplenectomia. O esfregaço também demonstra dois neutrófilos, um monócito e um linfócito.

Anemia hemolítica microangiopática

A anemia hemolítica microangiopática é um termo usado para descrever a anemia que resulta de danos físicos às células vermelhas após a oclusão de arteríolas e vasos capilares, como resultado da deposição de fibrina ou agregação de plaquetas. Existem várias causas, incluindo infecções (resultando, p. ex., em coagulação intravascular disseminada (Fig. 26.8) ou síndrome urêmica hemolítica), trauma físico (p. ex., de valvas cardíacas mecânicas) e autoimunes (p. ex. púrpura trombocitopênica trombótica). O esfregaço sanguíneo contém numerosas células fragmentadas (chamados esquizócitos) e células vermelhas imaturas (que têm coloração azul-acinzentada variável (policromasia), devido à presença de material ribossomal) liberado pela medula, em uma clara tentativa de compensar a menor meia-vida dos eritrócitos (Fig. 26.9).

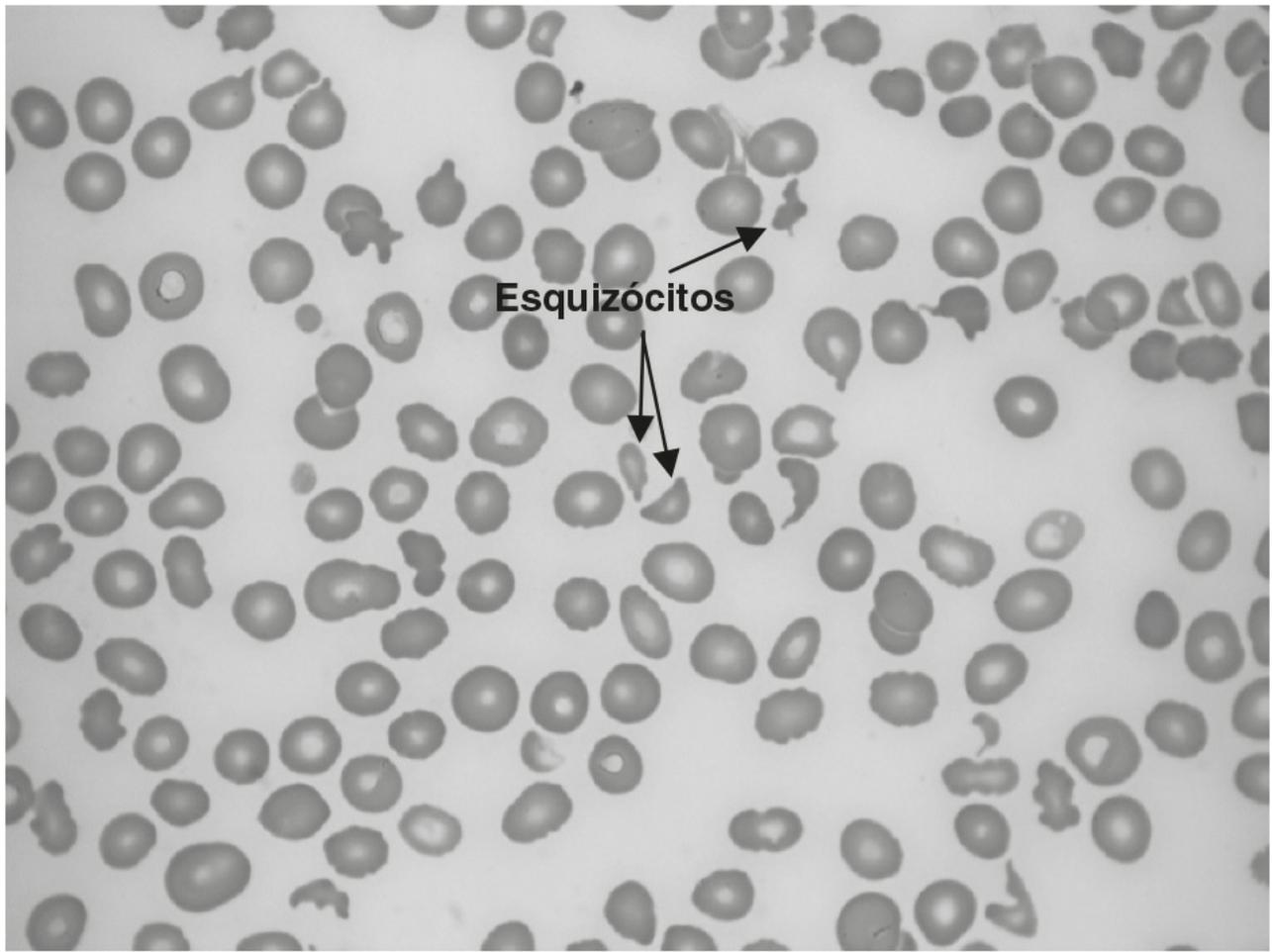


FIGURA 26.8 ■ Coagulação intravascular disseminada (CID). Hb 89 g/L, WBC $3,0 \times 10^9/L$, PLT $77 \times 10^9/L$. O esfregaço demonstra inúmeros esquizócitos e número reduzido de plaquetas.

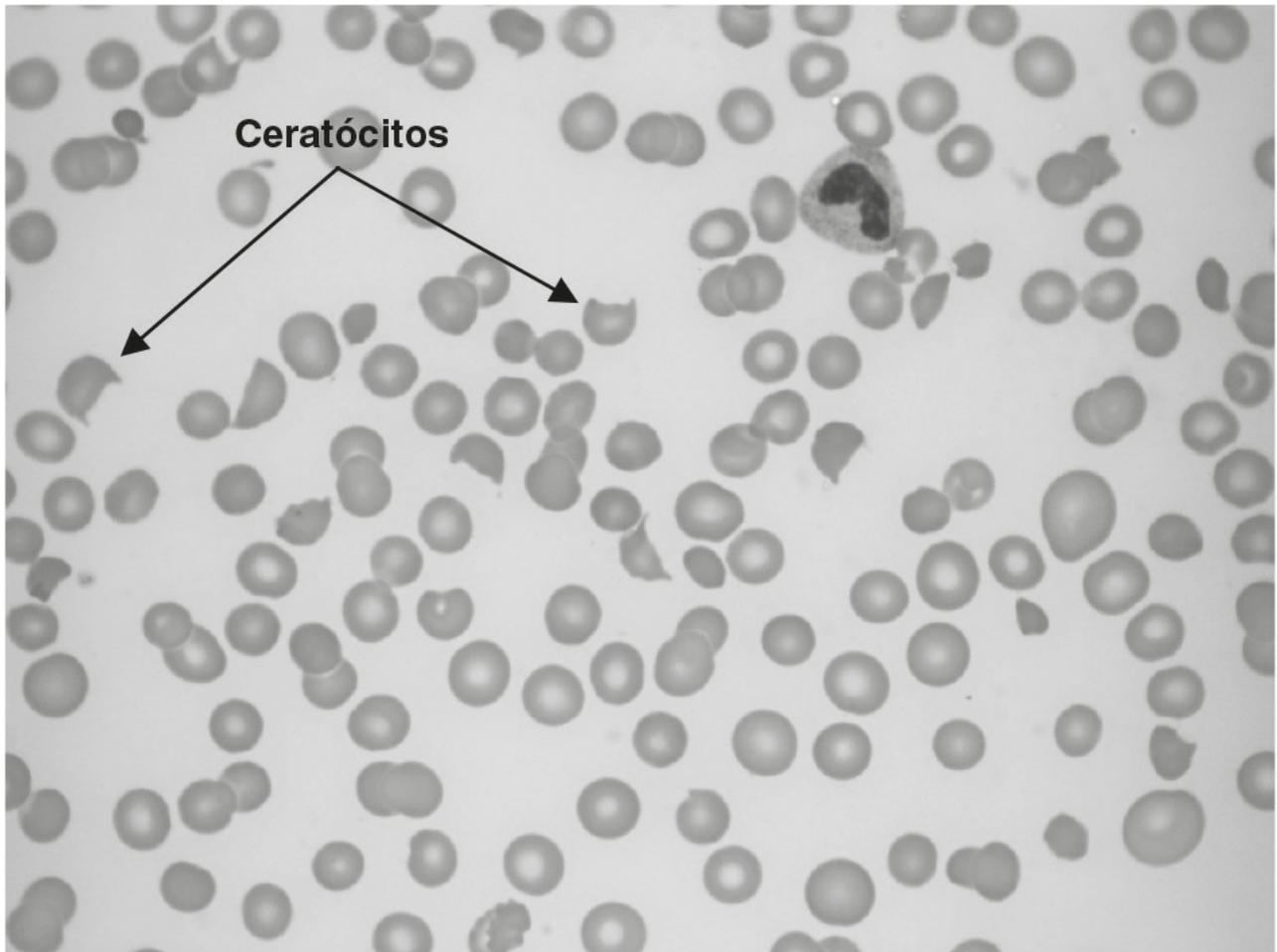


FIGURA 26.9 ■ Síndrome urêmica hemolítica. Hb 84 g/L, WBC $24,3 \times 10^9/L$, PLT $23 \times 10^9/L$. O esfregaço sanguíneo demonstra numerosos fragmentos celulares de eritrócitos, alguns com a forma característica (ceratócitos) e número reduzido de plaquetas. A contagem de leucócitos está aumentada devido à neutrofilia como resultado de uma infecção bacteriana por *E. coli*.

Malária

A malária é causada pela infecção com parasitas da espécie *Plasmodium*; causa anemia através de supressão da medula, represamento esplênico e sequestro de eritrócitos. A hemólise também ocorre no contexto da remoção e destruição das células vermelhas parasitadas e liberação dos esporozoítos das células vermelhas infectadas (hemólise intravascular). Existem quatro espécies de *Plasmodium*, cada uma com características morfológicas distintas e que podem ser reconhecidas na maioria dos pacientes infectados através de exame microscópico de esfregaço de sangue espesso corado (Fig. 26.10).

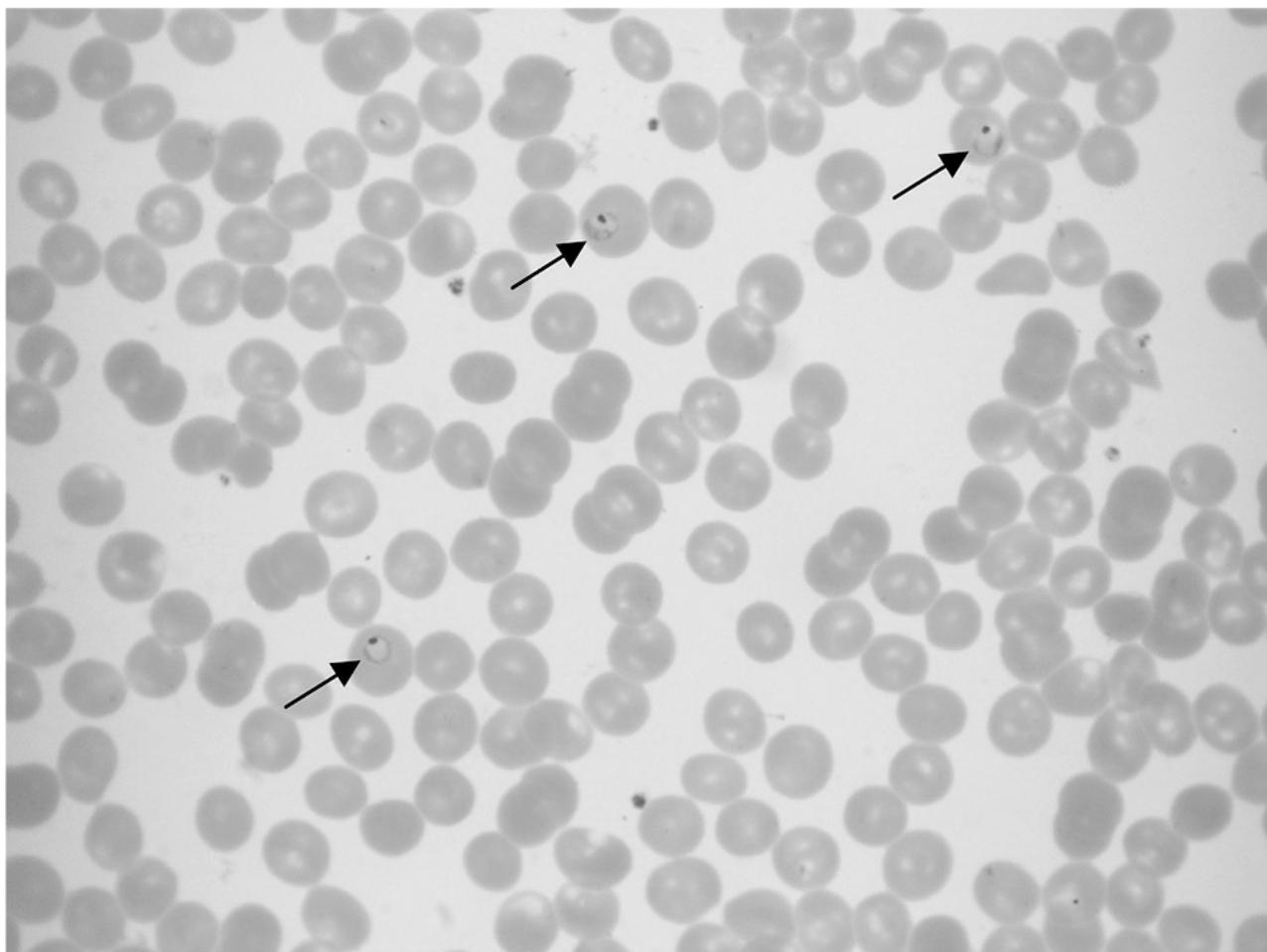


FIGURA 26.10 ■ *Plasmodium falciparum*. Hb 149 g/L, WBC $6,1 \times 10^9/L$, PLT $111 \times 10^9/L$. Esfregaço sanguíneo corado pelo método de Giemsa diluído, mostrando trofozoítos de *Plasmodium falciparum* (formas em anel) em três eritrócitos (setas).

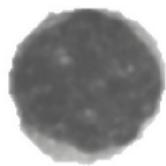
Morfologia normal dos leucócitos

Em condição de higiene, cinco tipos de glóbulos brancos (também chamados de leucócitos) são encontradas no sangue periférico (Fig. 26.11). A sua função é a de proteger o organismo contra infecção e invasão externa. A defesa é facilitada pela fagocitose (neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos) e pela imunidade humoral e imonológica mediada por células (linfócitos).

Tipo celular Características morfológicas



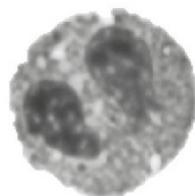
Neutrófilo Núcleo de coloração roxa marcada com alguma condensação da cromatina. O núcleo tem 2-5 lóbulos separados por finos filamentos de cromatina. Citoplasma azul-claro com contorno irregular. Numerosos grânulos azurofílicos finos ou cinza-azulados.



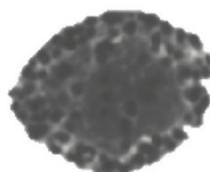
Linfócito Células redondas ou irregulares com citoplasma azul-claro, pálido. A cromatina nuclear varia de densa a mais discretamente corada com nucléolos ocasionais presentes. Podem ser subdivididos em três grupos com base no tamanho e na granulação:
Linfócito pequeno
Linfócito grande
Linfócito grande granular



Monócito Célula de forma irregular, com uma grande quantidade de citoplasma. O citoplasma é cinza-azul e, muitas vezes, descrito como tendo uma aparência de "vidro moído". O citoplasma pode conter vacúolos e/ou grânulos azurofílicos finos. O núcleo compreende 70-80% da célula e é frequentemente oval ou em forma de rim.



Eosinófilo Geralmente tem um núcleo bilobado. O citoplasma, pálido e azul, está repleto de grânulos eosinofílicos (vermelho-alaranjado).



Basófilo O núcleo muitas vezes tem dois lobos, mas é de difícil visualização, uma vez que é obscurecido pela grande quantidade de grânulos basofílicos (roxos) dentro do citoplasma. O citoplasma cora-se em azul-pálido.

FIGURA 26.11 ■ Leucócitos. Características morfológicas normais das células mieloides e linfoides do sangue, demonstradas em ordem de prevalência no sangue periférico.

A causa mais comum de contagem elevada de leucócitos (leucocitose) é a leucocitose neutrofílica (neutrofilia), que pode ocorrer após exercício ou lesão tecidual severa, infecções bacterianas, doenças metabólicas e neoplasias hematológicas e não hematológicas. A contagem de monócitos pode estar elevada em infecções bacterianas crônicas e doenças malignas (novamente, de origem sólida e hematológica). A contagem de linfócitos elevada (linfocitose) pode ser encontrada em infecções virais, tais como mononucleose infecciosa e bócio, na leucemia linfocítica crônica e linfoma não Hodgkin. Desordens alérgicas, infecções parasitárias e linfoma de Hodgkin são associados a uma elevada contagem de eosinófilos.

A baixa contagem de leucócitos (leucopenia) é geralmente um reflexo da diminuição na concentração de neutrófilos (neutropenia) ou de todas as células sanguíneas (pancitopenia). Dentre as causas de neutropenia podemos incluir drogas terapêuticas, doenças autoimunes e infecções virais, enquanto a pancitopenia é geralmente causada por falência da medula.

Morfologia anormal dos leucócitos

As anormalidades morfológicas podem ser divididas entre aquelas resultantes de doenças benignas e malignas. Doenças benignas incluem:

- alterações tóxicas em neutrófilos secundárias à infecção bacteriana; os neutrófilos, frequentemente, apresentam grânulos mais grosseiros no citoplasma, vacuolização citoplasmática e corpúsculos de Dohle (Fig. 26.12).
- hipersegmentação de neutrófilos na anemia megaloblástica (Fig. 26.6)

- linfócitos atípicos na infecção viral (Fig. 26.13)
- doenças hereditárias, por exemplo, anomalia de Pelger-Huet e anomalia de May-Hegglin.

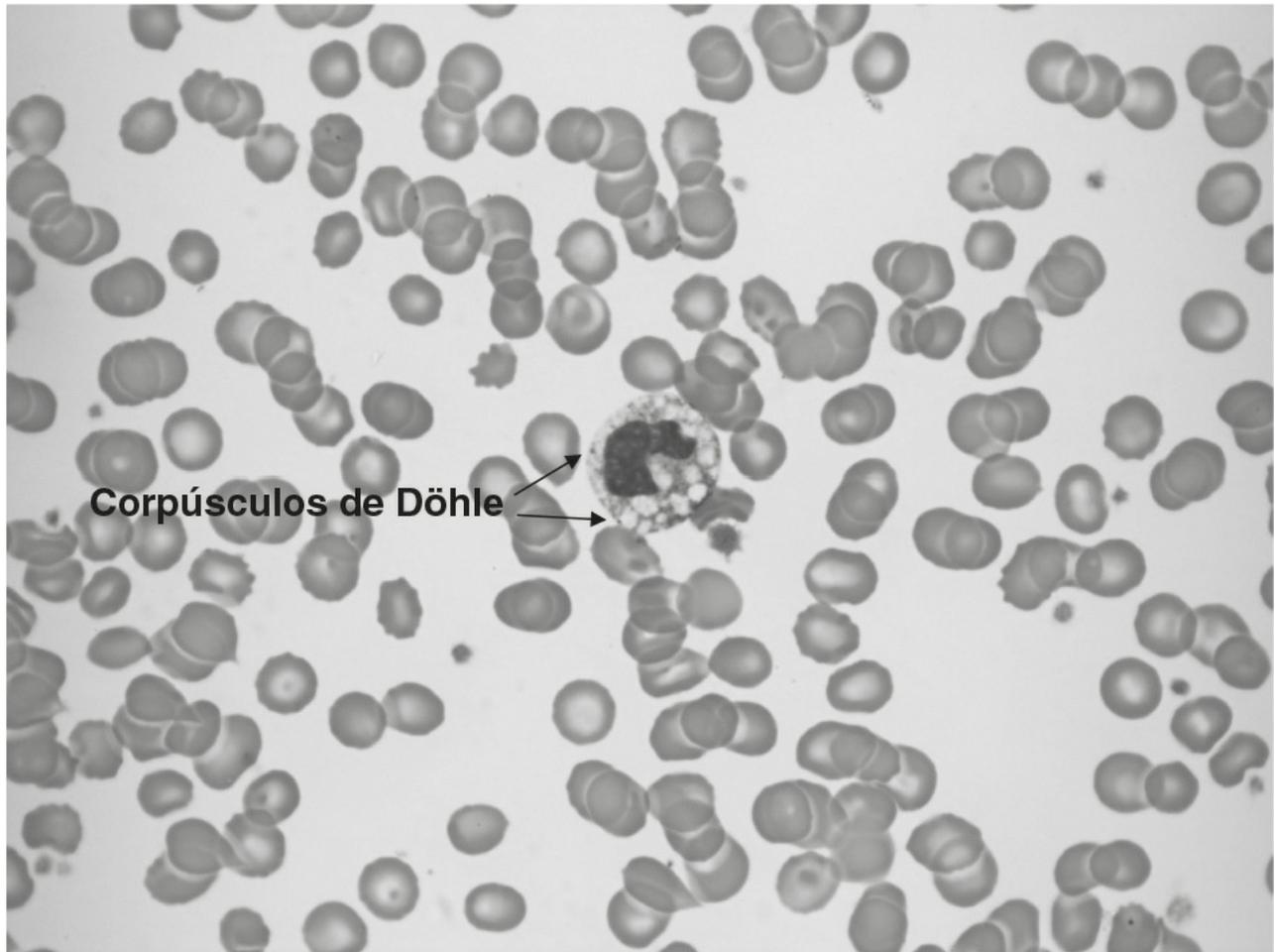


FIGURA 26.12 ■ Infecção bacteriana. Hb 101 g/L, WBC $4,9 \times 10^9/L$, PLT $218 \times 10^9/L$. O esfregaço de sangue mostra alterações tóxicas em um neutrófilo: granulação grosseira do núcleo, vacuolização citoplasmática e corpúsculos de Döhle (setas) na borda do citoplasma. Os corpúsculos de Döhle podem também ser encontrados nas síndromes mielodisplásicas e na leucemia mieloide aguda.

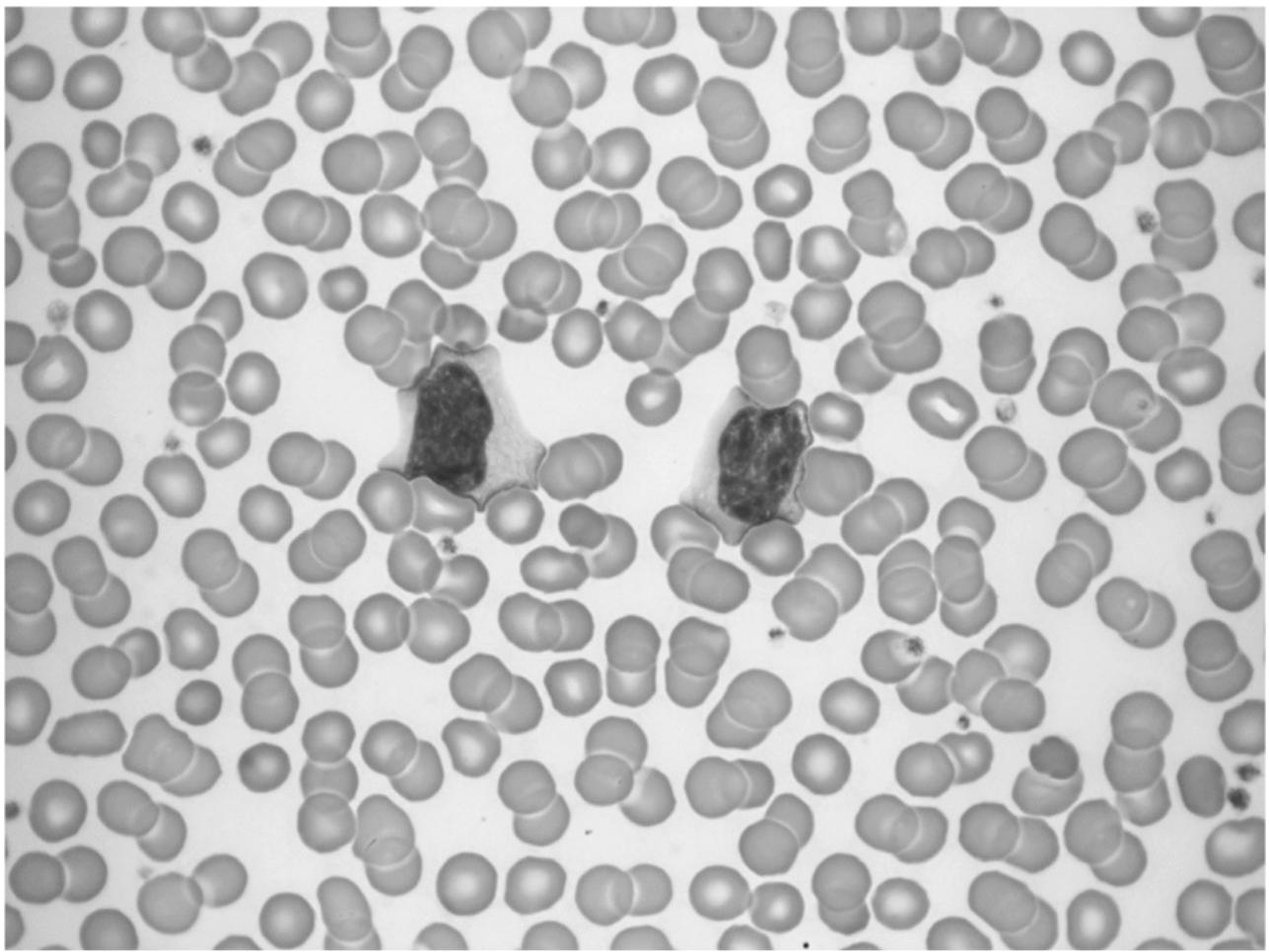


FIGURA 26.13 ■ Mononucleose infecciosa. Hb 165 g/L, WBC $23,9 \times 10^9/L$, linfócitos $13,9 \times 10^9/L$, PLT $195 \times 10^9/L$. O esfregaço de sangue mostra dois linfócitos atípicos com citoplasma basofílico. Estes são linfócitos T que reagem contra linfócitos B infectados com EBV. O esfregaço de sangue mostra o aspecto típico das células vermelhas “embrulhadas” em torno dos linfócitos.

Doenças hematológicas malignas

As malignidades hematológicas são doenças clonais originárias de uma única célula na medula óssea ou no tecido linfoide que se tornou geneticamente alterada. Representam, aproximadamente, 7% de todas as doenças malignas, incluindo as leucemias agudas, leucemias crônicas, neoplasias mieloproliferativas, mielodisplasia, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo e distúrbios associados. A classificação dos tumores hematopoéticos e dos tecidos linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS) é amplamente usada para classificar estas doenças. O sistema é baseado nas características morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas, moleculares e clínicas.

Leucemia aguda

As leucemias agudas apresentam início e progressão rápidos e são invariavelmente fatais se não tratadas. As leucemias são caracterizadas por agregação de células hematopoiéticas imaturas, conhecidas como células blásticas (Fig. 26.14.), na medula óssea. Morfologicamente, a leucemia aguda é definida como a presença de valores superiores a 20% de células blásticas na medula óssea ou no sangue periférico. As leucemias agudas são um grupo heterogêneo de condições patológicas; o papel da morfologia na classificação em subtipos mieloide e linfoide foi suplantado pelo uso de genética molecular, citogenética e imunofenotipagem. Os métodos citados permitem a classificação destas doenças complexas em categorias prognósticas relevantes, auxiliando a tomada de decisões a respeito do papel da quimioterapia ou da exigência de transplante de medula óssea após a remissão da doença. O uso da genética molecular é cada vez mais importante no controle da resposta da doença ao tratamento e na detecção de doentes com risco de recidiva.

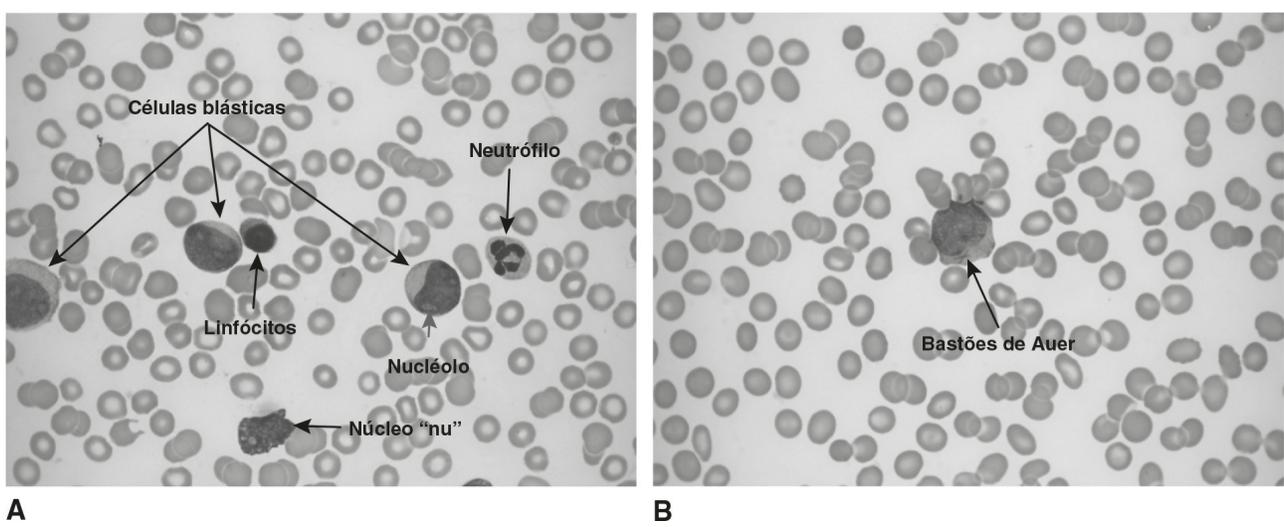


FIGURA 26.14 ■ Dois casos de leucemia mieloide aguda (LMA). (A) Hb 111 g/L, WBC $1,0 \times 10^9/L$ (3,6-11,0), células blásticas $0,69 \times 10^9/L$, PLT $16 \times 10^9/L$. O esfregaço de sangue mostra três mieloblastos contendo dois ou mais nucléolos. O esfregaço também mostra um neutrófilo e um linfócito. (B) Hb 127 g/L, WBC $30,3 \times 10^9/L$, células blásticas $13,3 \times 10^9/L$, PLT $31 \times 10^9/L$. O esfregaço de sangue mostra um mieloblasto contendo dois bastões de Auer no citoplasma e plaquetas em número reduzido.

Leucemia crônica

As leucemias crônicas são caracterizadas por progressão mais lenta e podem ser divididas nos tipos mieloide e linfóide.

A **leucemia mieloide crônica** é uma doença clonal de células-tronco pluripotentes, caracterizada pela presença do cromossomo 22 anormal denominado Philadelphia (Ph), resultado da translocação $t(9:22)(q34:q11)$ entre os cromossomos 9 e 22. O gene de fusão BCR-ABL1 também é criado como resultado da translocação. A contagem de células brancas é normalmente acima de $50 \times 10^9/L$ e o esfregaço sanguíneo é composto por todas as etapas da série mieloide, ou seja, desde mieloblastos até neutrófilos, e um aumento no número de basófilos (Fig. 26.15).

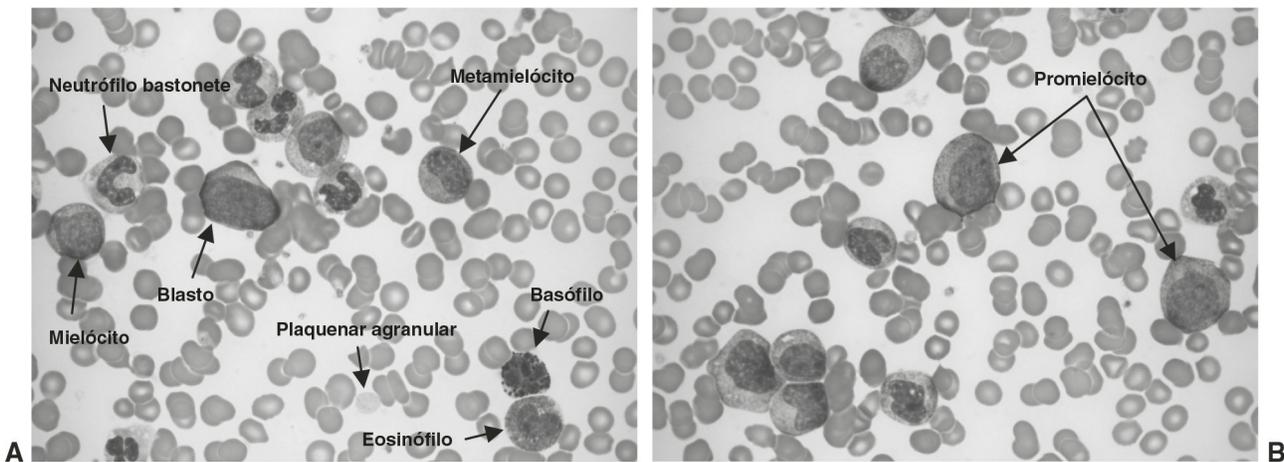


FIGURA 26.15 ■ Leucemia mieloide crônica. Hb 101 g/L, WBC $125,6 \times 10^9/L$, PLT $338 \times 10^9/L$. (A) e (B) são fotografias de um mesmo esfregaço sanguíneo que mostram todas as fases de diferenciação da linhagem mieloide. Normalmente, só é visto na medula óssea.

As **leucemias linfóides crônicas** são caracterizadas por uma expansão de linfócitos B ou T maduros. Dentro deste grupo podem-se citar leucemia linfocítica crônica, prolinfocítica, tricoleucemia, leucemia plasmocitária. A leucemia linfocítica crônica é a mais comum das leucemias linfóides crônicas e ocorre em indivíduos mais velhos, geralmente entre 60 e 80 anos de idade. A imunofenotipagem demonstra que as células pertencem à linhagem B. A contagem de linfócitos T é normalmente maior que $5 \times 10^9/L$ e o esfregaço sanguíneo demonstra a presença de linfócitos predominantemente pequenos e células esmaecidas (Fig. 26.16).

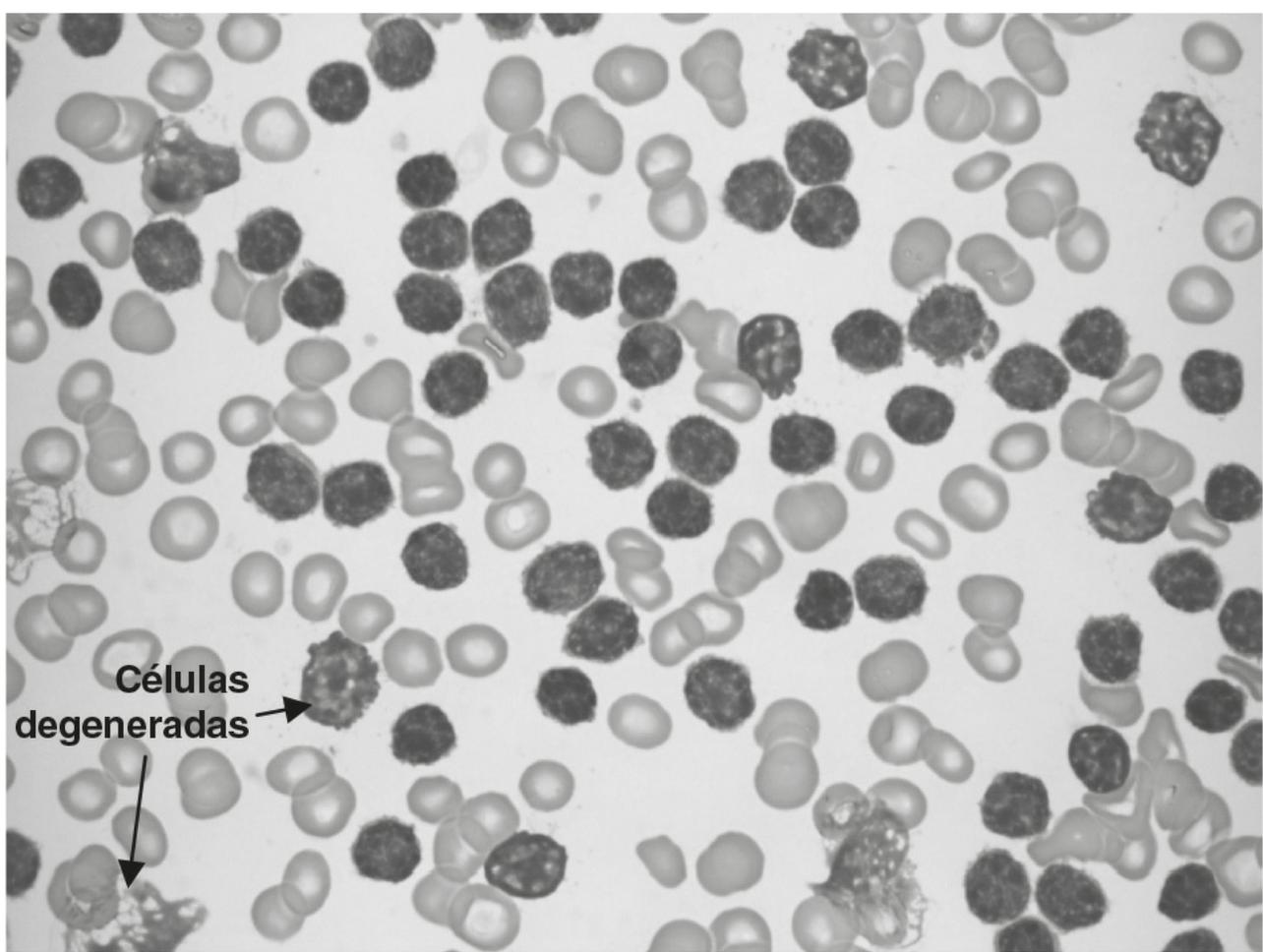


FIGURA 26.16 ■ Leucemia linfocítica crônica. Hb 73 g/L, WBC $950 \times 10^9/L$ (sem neutrófilos), PLT $85 \times 10^9/L$. O esfregaço de sangue mostra numerosos pequenos linfócitos e algumas células degeneradas (linfócitos frágeis danificados durante a confecção do esfregaço de sangue).

Neoplasias mieloproliferativas

As neoplasias mieloproliferativas são distúrbios clonais de células-tronco hematopoiéticas caracterizadas por um aumento da proliferação medular de uma ou mais linhagens mieloides: granulocítica, eritroide, megacariocítica e de mastócitos. O principal distúrbio mieloproliferativo são a policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária (Fig. 26.17). Uma única mutação adquirida da quinase citoplásmica Janus cinase 2 (JAK-2) é encontrada em 90% dos pacientes com policitemia vera e em 50% daqueles com trombocitemia essencial e mielofibrose primária.

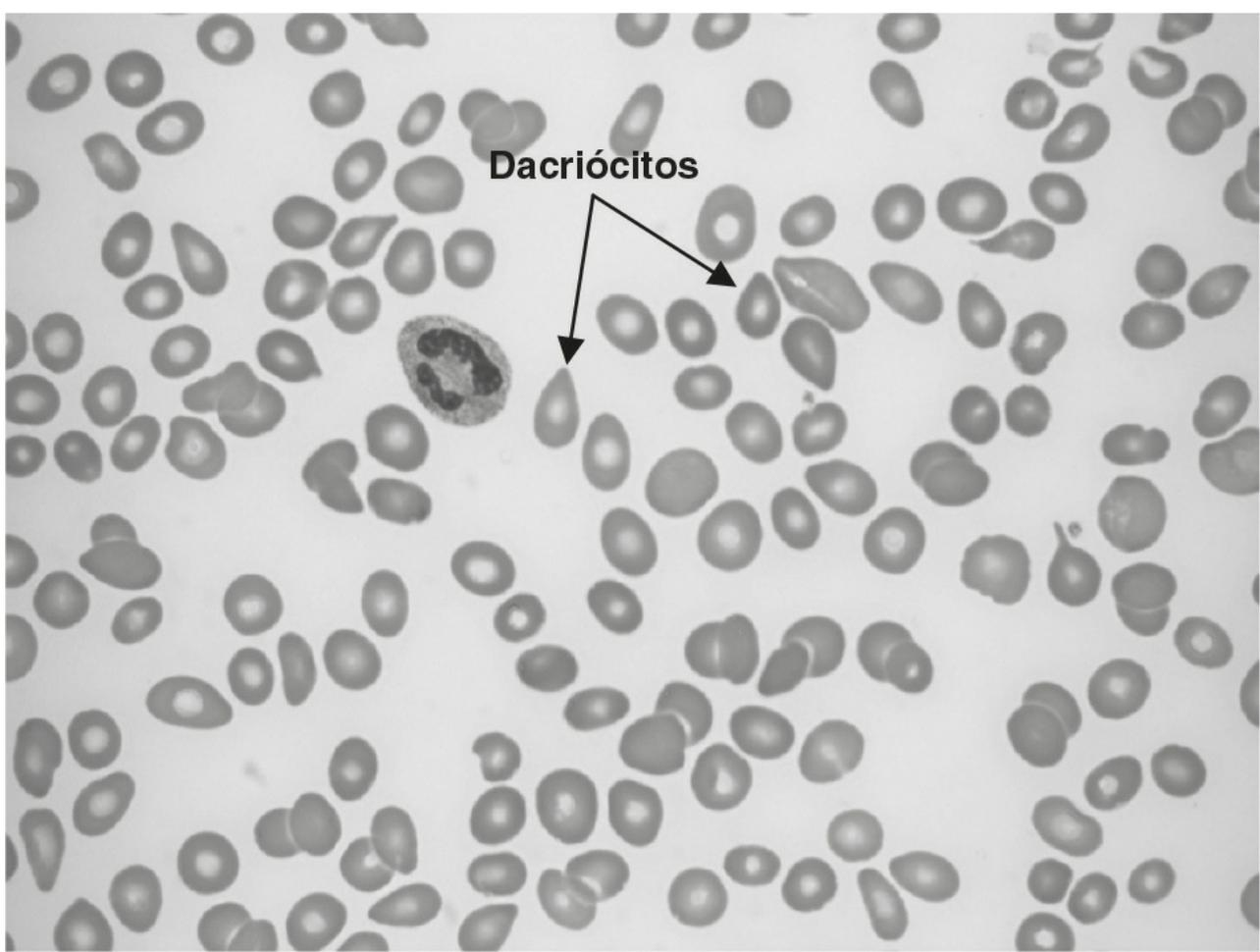


FIGURA 26.17 ■ Mielofibrose. Hb 86 g/L, WBC $4,3 \times 10^9/L$, PLT $56 \times 10^9/L$. O esfregaço de sangue mostra numerosos dacriócitos, algumas células policromáticas, um neutrófilo e poucas plaquetas.

Mielodisplasia

A síndrome mielodisplásica é um termo usado para descrever um grupo heterogêneo de doenças clonais das células-tronco hematopoiéticas. A medula óssea demonstra aumento da proliferação, mas, devido à hematopoiese ineficaz, há uma redução em todas as linhagens de células mieloides (pancitopenia) no sangue periférico. Há displasia em pelo menos uma das linhagens celulares. O esfregaço sanguíneo, muitas vezes, mostra neutrófilos hipogranulares, neutrófilos pseudo-Pelger, plaquetas hipogranulares grandes e uma população de eritrócitos dimórfica (Fig. 26.18). A síndrome mielodisplásica ocorre em indivíduos mais velhos, com idade média de 69 anos. O risco de desenvolvimento de leucemia aguda depende de inúmeros fatores prognósticos, incluindo o número de blastos presentes na medula, o número e tipo de células sanguíneas acometidas e alterações citogenéticas.

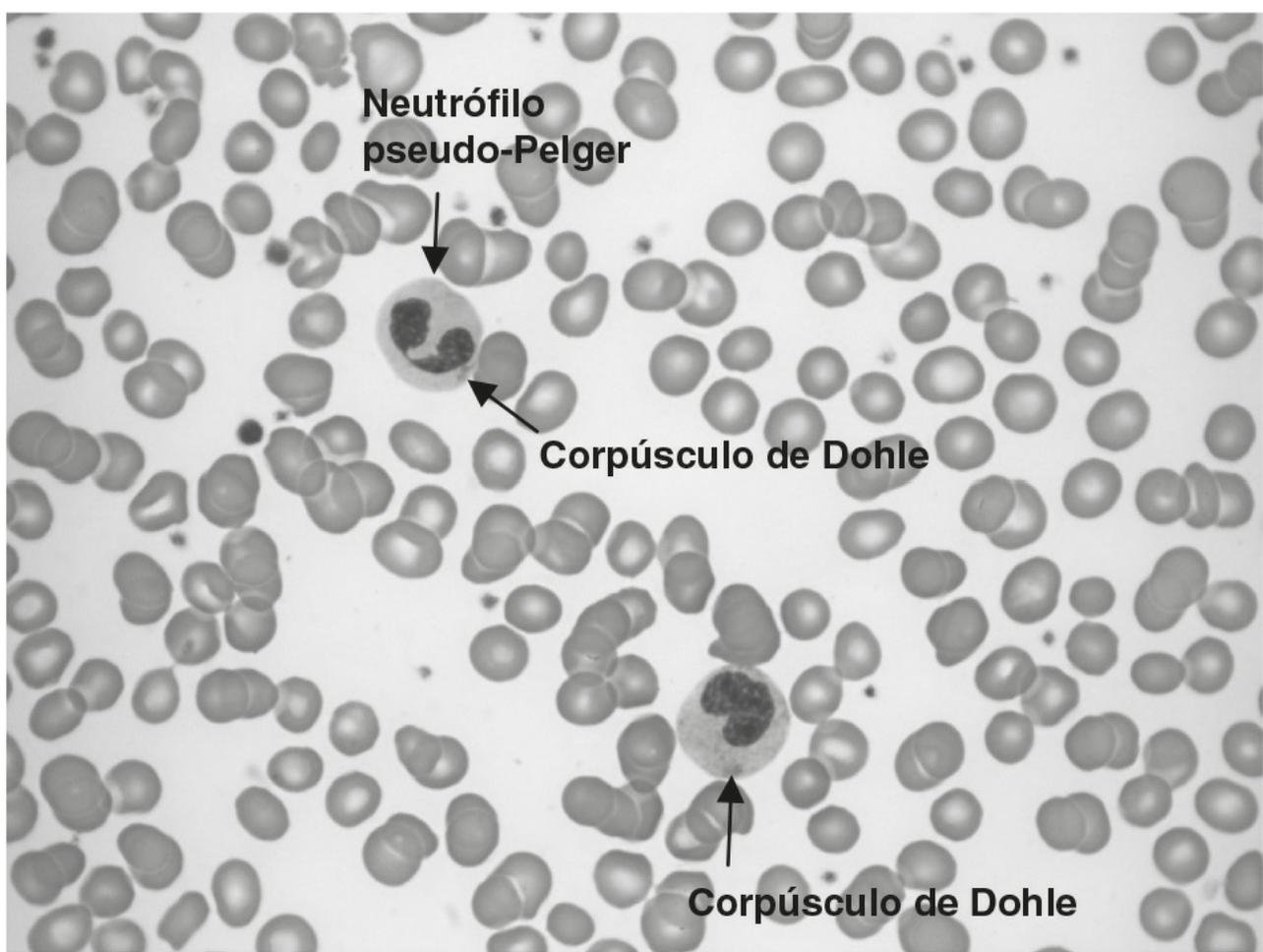


FIGURA 26.18 ■ Mielodisplasia (MDS). Hb 110 g/L, WBC $33,6 \times 10^9/L$, PLT $209 \times 10^9/L$. O esfregaço de sangue mostra dois neutrófilos displásicos com pouco ou nenhum grânulo citoplasmático. Um dos neutrófilos é uma célula pseudo-Pelger (bi-lobulado). Ambos os neutrófilos contêm corpúsculos de Dohle.

Linfoma não Hodgkin

O linfoma não Hodgkin refere-se a um grupo heterogêneo de tumores linfoides clonais. O termo linfoma é geralmente usado para descrever tumores que se originam em linfonodos, baço e outros órgãos sólidos, em contraste às leucemias, nas quais a medula óssea é predominantemente envolvida; em alguns casos não há nenhuma distinção clara entre os dois. Células características do linfoma podem ser observadas nos esfregaços sanguíneos como, por exemplo, linfócitos com núcleo clivado no linfoma folicular (Fig. 26.19).

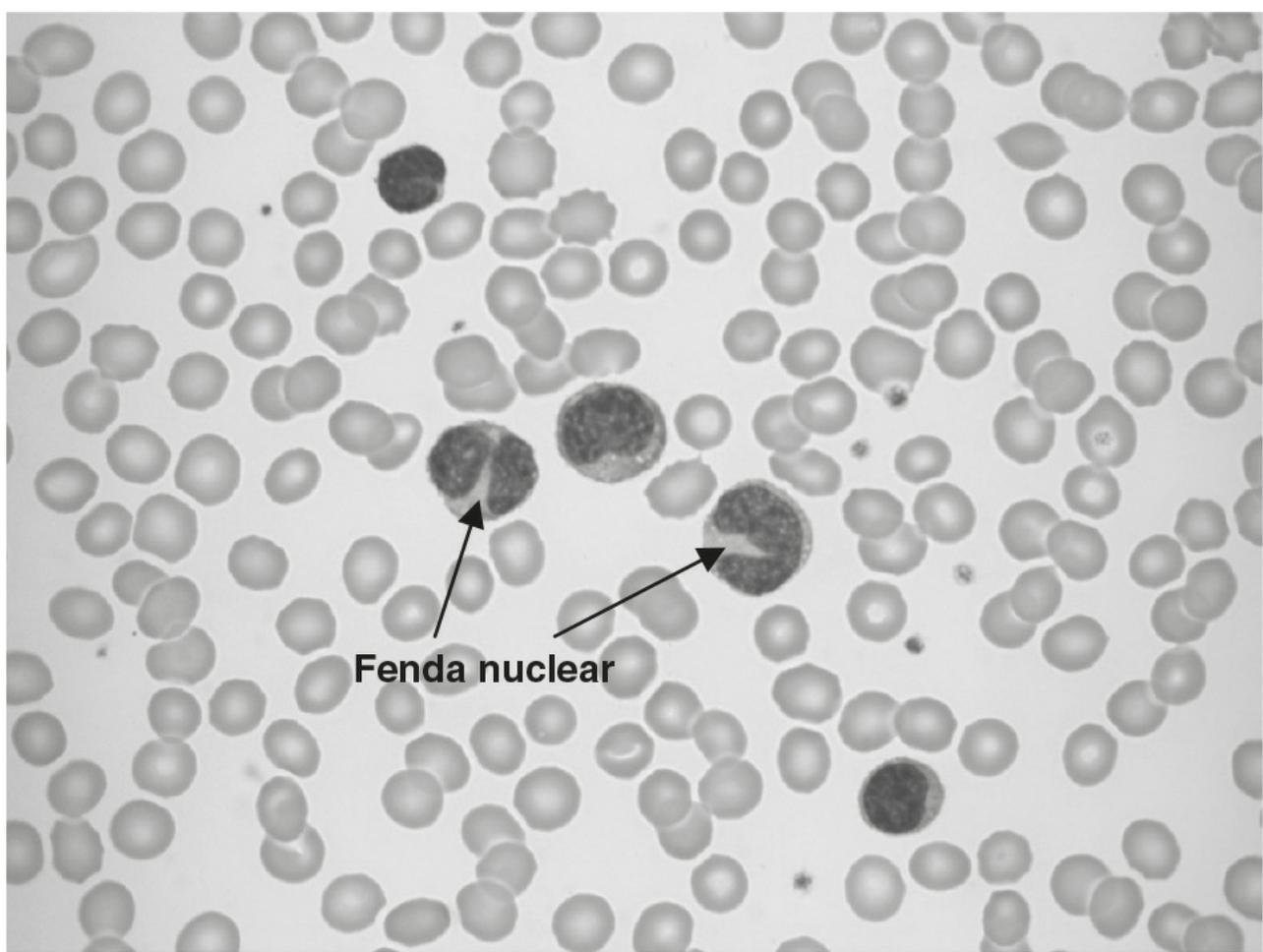


FIGURA 26.19 ■ Linfoma folicular Hb 101 g/L, WBC $38,5 \times 10^9/L$, linfócitos $37,7 \times 10^9/L$, PLT $85 \times 10^9/L$. O esfregaço de sangue mostra linfócitos anormais, dois dos quais têm fendas nucleares profundas.

O mieloma múltiplo e desordens correlatas são neoplasias clonais malignas de linfócitos B. São discutidos no [Capítulo 30](#).

HEMOSTASIA

Introdução

A hemostasia desempenha um papel essencial na prevenção do excesso de perda de sangue após uma lesão. É um processo complexo que envolve interações entre as paredes dos vasos sanguíneos, plaquetas e fatores de coagulação, visando a formar um tampão hemostático com a consequente ativação da fibrinólise, momento no qual o coágulo é gradualmente dissolvido. A ativação excessiva de mecanismos pró-coagulantes pode levar a trombose e oclusão vascular; portanto, um delicado equilíbrio é mantido através de vias de feedback negativo e positivo.

Após lesão ao vaso sanguíneo, o vaso contrai para reduzir o fluxo de sangue e ocorre a exposição do colágeno subendotelial e fator tecidual. As plaquetas aderem ao colágeno e são ativadas, liberando partículas pró-coagulantes e sofrendo alteração na configuração da membrana, objetivando expor fosfolipídios carregados negativamente e receptores de fator de coagulação. O tampão de plaquetas, formado inicialmente, é instável e rapidamente estabilizado pela ativação da cascata de coagulação, resultando na formação de fibrina.

A cascata de coagulação

Historicamente, o processo de coagulação foi dividido em vias *intrínseca* e *extrínseca*, terminando em uma via final *comum* com a formação de um coágulo de fibrina estável. Atualmente, postula-se que a cascata de coagulação é uma única série de interações mais complexas.

Em condições *in vivo*, a coagulação sanguínea é iniciada pela exposição do fator tecidual (FT) após lesão às células endoteliais. O FT se liga ao fator VII, atuando como cofator, ativando-o. O resultado é a formação de um complexo FT: FVII_a, que por sua vez ativa os fatores IX e X, permitindo a conversão da pró-trombina em trombina. O complexo FT: FVII_a é rapidamente inibido pela via inibidora do fator tecidual, mas a trombina já gerada permite que o processo de coagulação

continue enquanto exerce *feedback* de ativação dos fatores de coagulação V, VIII e XI, resultando na ampliação do processo iniciador outrora transitório. O objetivo final do processo de coagulação é a geração de trombina que converte o fibrinogênio em fibrina. Os monômeros de fibrina polimerizam-se espontaneamente através de pontes de hidrogênio, formando polímeros de fibrina insolúvel; a seguir, os polímeros sofrem ligação cruzada pelo XIII_a, mudando a conformação plaquetária do tampão, relativamente instável, em um coágulo estável. Entretanto, em condições *in vitro*, a análise dos resultados dos testes de coagulação em termos das vias tradicionais permite a interpretação simplória dos exames laboratoriais mais comuns (Fig. 26.20).

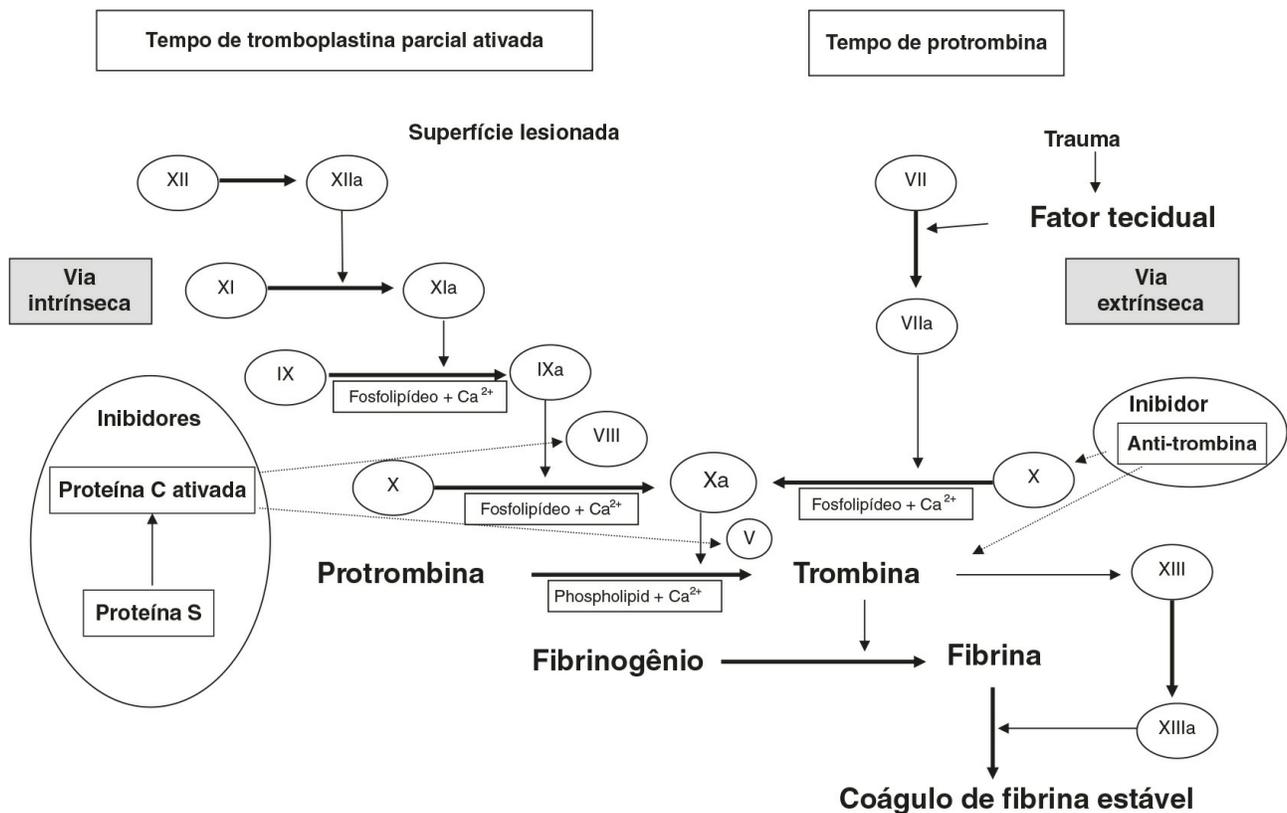


FIGURA 26.20 ■ Cascata de coagulação para ilustrar o uso de testes de laboratório e a função dos inibidores de ocorrência natural.

Uma vez que há a formação de coágulo estável e cessação da hemorragia, o coágulo é reorganizado e reabsorvido por um processo chamado fibrinólise. A principal enzima responsável é plasmina, oriunda do plasminogênio.

A fim de limitar a ativação do fator de coagulação ao local da lesão, ocorre a produção paralela de inibidores tais como a antitrombina, a proteína C e a proteína S.

Exames laboratoriais de coagulação

Os exames laboratoriais representam uma tentativa *in vitro*, embora incompleta, de mimetizar o complexo sistema de coagulação *in vivo*. Um resultado anormal não significa, necessariamente, que o paciente tem uma diátese hemorrágica; em contrapartida, um resultado normal não exclui completamente uma diátese hemorrágica. É importante que os resultados do teste sejam interpretados dentro de um contexto clínico; o uso indiscriminado de testes de coagulação deve ser evitado.

Os testes padrão para coagulação incluem o tempo de pró-trombina (TPT), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), concentração de fibrinogênio, concentração de dímero D e tempo de trombina (TT). O TPT mede os fatores de coagulação envolvidos nas vias extrínsecas clássica e comum; o TTPA é utilizado para testar os fatores de coagulação envolvidos nas vias clássicas intrínseca e comum.

O tempo de pró-trombina e o TTPA são medidos por técnicas que, em última análise, detectam a formação de coágulos de fibrina por métodos mecânicos ou ópticos.

Tempo de pró-trombina

O plasma é misturado à tromboplastina, composta por FT, fosfolípidios e íons de cálcio, necessários à ativação da via extrínseca. Essa composição permite a formação de um coágulo de fibrina através da via extrínseca e das vias comuns. Diferentes reagentes de tromboplastina resultam em diferentes tempos de pró-trombina, mas resultados internacionais normalizados podem ser gerados por meio da correlação à tromboplastina usada com a referência padrão da OMS. Desta

forma, é possível converter o resultado TP em uma Razão Normalizada Internacional (RNI) que é utilizada para monitorização de pacientes submetidos ao tratamento com varfarina.

Tempo de tromboplastina parcial ativada

A mensuração do TTPA envolve a indução da formação de um coágulo de fibrina através das vias intrínseca e comum. Primeiramente, o plasma é incubado com tromboplastina parcial que contém um ativador de contato, por exemplo sílica micronizada ou caulim, que ativa o fator XII, e fosfolípidios, desencadeando a via intrínseca. O fator XII_a, por sua vez, ativa o fator XI; esta última reação não é significativa *in vivo*, mas é utilizada *in vitro* para produzir o fator XI_a independentemente da via extrínseca. Um segundo reagente contendo íons cálcio é então adicionado, permitindo que o processo progrida para a formação de um coágulo de fibrina.

Fibrinogênio e tempo de trombina

A concentração de fibrinogênio pode ser estimada a partir de mudanças de densidade óptica observadas quando TP é medido usando o método óptico. Uma medição mais precisa é possível utilizando-se o tempo de coagulação da trombina que é investigado adicionando-se um reagente contendo trombina a uma porção de plasma diluído do paciente: o tempo de coagulação resultante é proporcional à concentração de fibrinogênio.

Concentração de dímero D

Dímeros D são fragmentos D que sofreram ligação cruzada: são produzidos, apenas, como resultado da quebra de ligações cruzadas de fibrina e não a partir da degradação de fibrinogênio e fibrina solúvel. Cerca de 2-3% do fibrinogênio plasmático é fisiologicamente convertido em fibrina cruzada e, então, degradado. Assim, uma pequena quantidade de dímero D está presente no plasma de indivíduos saudáveis. Maiores quantidades de produtos de degradação de fibrina cruzada são encontradas em estados de ativação da coagulação. O aumento na concentração de dímero D plasmático pode indicar maior taxa de fibrinólise; a última pode ser consequência da presença de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), ou ainda resultado de coagulação intravascular disseminada (DIC). Deve notar-se que o principal valor diagnóstico da mensuração do dímero D encontra-se em seu valor preditivo negativo; concentrações elevadas são comumente encontradas no período pós-cirúrgico, no transcorrer da gravidez, na presença de condições malignas e em outras situações associadas a ativação do sistema fibrinolítico, resultando, portanto, em elevado índice de falso-positivos.

A concentração de dímero D plasmático é geralmente medida por imunoensaio em partículas de látex reforçado. Ademais, muitos ensaios medem os produtos de degradação da fibrina (PDF), comumente utilizando técnicas de aglutinação em látex.

O valor diagnóstico dos PDF é reduzido em face da possibilidade de geração dos fragmentos a partir da quebra de fibrina e fibrinogênio, o que, em última instância, pode não estar associado, portanto, à formação do coágulo.

Ensaio de fatores específicos

A deficiência de fatores de coagulação individuais é detectada adicionando-se plasma do paciente a um plasma artificial, deficiente em determinado fator de coagulação. A medição do TP ou TTPA nesta mistura permite calcular a concentração do fator. Os resultados são expressos em um percentual da atividade normal. Um resultado anormal pode refletir a presença de anticorpo inibidor, bem como a deficiência do fator. Um estudo de correção permite identificar a possível presença do inibidor através da adição de plasma de indivíduos saudáveis ao plasma teste, na proporção de 50:50. Se a correção for menor do que o esperado, deve-se suspeitar da presença de um inibidor de coagulação.

Interpretação dos testes de coagulação

A utilização de testes laboratoriais de triagem simples irá orientar o clínico em relação à provável causa subjacente em pacientes com história de sangramento excessivo ou contusão fácil, além de ajudar a decidir se investigações adicionais serão necessárias. Um guia para a interpretação dos resultados é fornecido na [Tabela 26.2](#).

TABELA 26.2 Testes de triagem utilizados para o diagnóstico das desordens de coagulação

Testes de triagem	Desordem de coagulação indicada por resultado anormal	Causa mais comum da desordem de coagulação
Tempo de protrombina	Deficiência ou inibição de um ou mais fatores de coagulação: VII, X, V, II ou fibrinogênio	Terapia com varfarina Prematuridade Coagulação intravascular disseminada

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)	Deficiência ou inibição de um ou mais fatores de coagulação: XII, XI, IX, VIII, X, V, II ou fibrinogênio	Hemofilia (fator VIII) Doença de natal (fator IX) Terapia com heparina Hepatopatia CID
Fibrinogênio	Condições inflamatórias ou neoplásicas	Baixas concentrações: CID Hepatopatia Terapia fibrinolítica Altas concentrações: Inflamação Condições neoplásicas
Dímero D	Lise do coágulo de fibrina	Êmbolo pulmonar Trombose venosa profunda CID Pós-operatório Infecção Câncer Gravidez (aumentado na gravidez normal)
Tempo de trombina	Deficiência ou anormalidade do fibrinogênio ou inibição da trombina pela heparina ou pelos produtos de degradação do fibrinogênio (PDF)	Terapia com heparina CID Outros inibidores de trombina Hipofibrinogenemia Disfibrinogenemia

Hemofilia

A deficiência de fator de coagulação mais comumente associada ao sangramento é a deficiência do fator VIII, também conhecida como hemofilia A, seguida pela deficiência do fator IX (hemofilia B). A herança de ambas as condições é ligada ao sexo e pode ser causada por uma série de mutações diferentes. A gravidade da desordem de coagulação depende da quantidade de fator de coagulação ativa: os indivíduos com <1% são classificadas como tendo hemofilia grave; aqueles com 1-5% têm hemofilia moderada e aqueles com hemofilia leve têm 5-40% das concentrações normais de fator de coagulação ativo. Pacientes com hemofilia grave sofrem hemorragias graves e espontâneos recorrentes. A hemorragia pode ocorrer em qualquer parte do corpo; entretanto, aquelas associadas às complicações mais graves estão localizadas nas articulações, nos músculos, no trato gastrointestinal e no cérebro. A maioria dos pacientes com hemofilia grave requerem suplementação profilática regular com concentrado de fator recombinante e suplementação adicional na sequência de episódios de sangramento ou com vistas a cirurgia (p. 525). Os pacientes podem desenvolver anticorpos (ou inibidores) contra o fator infundido, tornando-o ineficaz. Nestas situações, o fator VII recombinante ativado e os concentrados complexos de pró-trombina ativada (atividade de *bypass* do inibidor do fator VIII, *FEIBA*) podem ser úteis no tratamento da hemorragia. Os pacientes com hemofilia leve tendem a sangrar somente no período pós-cirúrgico ou após trauma grave, sendo muitas vezes tratados com sucesso com desmopressina, responsável por liberar fator VIII armazenado das paredes dos vasos sanguíneos.

Coagulação intravascular disseminada

A coagulação intravascular disseminada pode se tornar catastrófica se não for tratada rapidamente. A CID é desencadeada por numerosos distúrbios, como sepse, doença maligna disseminada e embolia amniótica. Tais doenças levam à formação de pequenos coágulos nos vasos sanguíneos em todo o corpo, consumindo fatores de coagulação e plaquetas, resultando, em última instância, em sangramento anormal, como por exemplo em locais de dissecação venosa, trato gastrointestinal e feridas cirúrgicas. Os resultados do painel de coagulação demonstrarão TP e TTPA prolongadas, baixa concentração de fibrinogênio e altas concentrações de dímero D. Nestas circunstâncias, a causa subjacente deve ser corrigida o mais rapidamente possível; ademais, plaquetas, plasma congelado fresco (PCF) e crioprecipitado devem ser infundidos em casos de sangramento grave (p. 525).

TRANSFUSÃO DE SANGUE

Introdução

No Reino Unido, a doação de sangue é totalmente voluntária e aberta a indivíduos saudáveis com idades entre 17-65 anos, no momento da primeira doação. Os doadores passam por avaliações rigorosas de saúde; indivíduos com estilos de vida de risco ou com história recente de infecção são excluídos da doação. Cada doação é representada por 450 mL de sangue total que, antes da liberação para transfusão no destinatário, é testado para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B e C e sífilis, juntamente com a determinação do grupo sanguíneo ABO e fator Rh.

Os laboratórios hospitalares de transfusão de sangue executam uma gama de testes necessários para o fornecimento de sangue e hemoderivados compatíveis com o paciente e para a investigação de hemólise resultante da incompatibilidade sanguínea (incluindo a doença hemolítica do recém-nascido).

Antígenos do grupo sanguíneo

A membrana dos eritrócitos é portadora de uma gama de antígenos de superfície. Os antígenos do grupo sanguíneo são aqueles que diferem entre os indivíduos da mesma espécie, resultado de polimorfismos genéticos (aloantígenos), e podem, portanto, induzir uma resposta imune entre o doador e o receptor. Há cerca de 30 sistemas de grupos sanguíneos reconhecidos.

Grupo sanguíneo do sistema ABO

O sistema ABO é considerado o mais importante, devido ao alto risco de reação hemolítica grave em casos de transfusão de sangue incompatível.

Os antígenos A, B e H compõem o sistema do grupo sanguíneo ABO. O gene *ABO* está localizado no cromossomo 9 e tem três alelos, *A*, *B* e *O*. O alelo *A* codifica uma glicosiltransferase que adiciona N-acetilgalactosamina ao antígeno da glicoproteína H, expresso em todas as células vermelhas normais. O alelo *B* codifica uma glicosiltransferase diferente, que adiciona d-galactose. O alelo *O* representa uma deleção que resulta na perda da tradução enzimática e, portanto, determina a presença do antígeno H não modificado. Os alelos *A* e *B* são codominantes; indivíduos *AB* expressam ambos os antígenos.

Os indivíduos produzem anticorpos direcionados a antígenos ausentes em seus eritrócitos. A lei de Landsteiner afirma que, para qualquer antígeno ABO ausente nos glóbulos vermelhos, o anticorpo correspondente é encontrado no plasma (Tabela 26.3). Os anticorpos direcionados aos antígenos *A* e *B* desenvolvem-se nos primeiros meses de vida, sem exposição ao antígeno dos eritrócitos, e sim como resultado da exposição ambiental a bactérias. Tais anticorpos são denominados de anticorpos naturais. Os anticorpos ABO geralmente pertencem à classe das IgM; entretanto, podem pertencer à classe das IgG.

TABELA 26.3 Antígeno ABO, anticorpos, genótipo e compatibilidade

Grupo ABO	Antígeno no eritrócito	Anticorpo plasmático	Genótipo	Grupo ABO compatível
A	A	Anti-B	AA ou AO	A, O
B	B	Anti-A	BB ou BO	B, O
O	Nenhum	Anti-A, B	OO	O
AB	A e B	Nenhum	AB	AB, A, B, O

Em termos de compatibilidade, é essencial que o grupo ABO dos eritrócitos transfundidos seja compatível com o grupo ABO do paciente. A transfusão de até mesmo alguns mililitros de eritrócitos em pacientes que apresentem anticorpos correspondentes pode incitar reação imunológica grave que pode ser fatal. As células do grupo sanguíneo O são compatíveis com pacientes de todos os grupos ABO, conferindo a denominação dos indivíduos do grupo O como *doadores universais*. Por outro lado, os indivíduos do grupo sanguíneo AB podem receber sangue de qualquer um dos outros grupos e são referidos como *receptores universais* (Tabela 26.3).

Grupo sanguíneo Rh

O grupo sanguíneo Rh (ex-rhesus) é composto por mais de 45 antígenos, dos quais os antígenos D, C, E, c e e são geralmente tipificados no sangue do doador. Todas as amostras de pacientes para tipagem sanguínea são rotineiramente verificadas para o estado RhD, uma vez que o antígeno D é, clinicamente, o mais importante depois dos antígenos ABO. Cerca de 85% da população expressa o antígeno D e são denominados RhD positivos; os restantes são denominados RhD negativos. O antígeno D é altamente imunogênico; assim, indivíduos que são RhD negativos e recebem sangue RhD positivo são suscetíveis a produzir anticorpos anti-D. Os anticorpos anti-D têm o potencial de causar reação transfusional hemolítica grave e causar a doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) (a seguir).

A expressão do antígeno D é variável. Alguns pacientes expressam apenas pequenas quantidades de antígeno D; o estado RhD é, portanto, denominado fraco. Outros pacientes expressam apenas parte do antígeno D; o seu estado RhD é descrito como parcial. Os indivíduos RhD parciais podem produzir anticorpos direcionados à parte do antígeno D, ausente em suas células; por isso, devem receber hemácias RhD negativas em casos de transfusão.

Outros grupos sanguíneos e anticorpos importantes

Os grupos sanguíneos Kell, Kidd, Duffy e MNS são clinicamente importantes, visto que anticorpos direcionados a tais antígenos destes grupos podem causar tanto reações transfusionais quanto DHRN, ou ambos. A análise destes grupos é rotineiramente incluída nos painéis de identificação de anticorpos.

O anticorpo Kell (Anti-K) é o mais comumente encontrado após aqueles antígenos do grupo ABO e Rh. Um terço de todos os aloanticorpos não ABO, não Rh são anti-K. É uma boa prática transfundir amostras de sangue Kell negativas para pacientes que já têm anticorpos direcionados a antígenos do outro grupo sanguíneo. Mulheres em época de concepção que, porventura, necessitem de transfusão de sangue, também devem ser transfundidas com sangue Kell negativo dos grupos ABO e Rh adequados.

Os anticorpos Kidd (Anti-Jk (a) e anti-Jk (b)) compõem outro importante sistema de anticorpos que podem causar graves reações transfusionais agudas ou retardadas. O anti-Jk (a) é o anticorpo mais comumente implicado em reações transfusionais retardadas. As concentrações plasmáticas de anti-Jk (a) podem diminuir e tornar-se indetectáveis ao longo do tempo, o que dificulta a detecção nos pacientes.

Testes laboratoriais de transfusão

Tipagem do grupo sanguíneo e painel de anticorpos

Comumente referido como “tipar e salvar”, este é o teste mais solicitado, sendo representado por duas partes: tipagem em ABO e RhD, e por um painel de anticorpos.

ABO e agrupamento D Os antissoros são misturados às células vermelhas do paciente; isto é conhecido como o grupo direto. Na tipagem ABO, o plasma do paciente também é misturado com células A e B conhecidas: grupo reverso. Os padrões positivos e negativos de aglutinação determinam os grupos ABO e RhD dos pacientes (Tabela 26.4). Apesar de os métodos poderem ser executados manualmente ou de forma automatizada, os princípios permanecem os mesmos.

TABELA 26.4 Seleção dos resultados de tipagem ABO e D

Reagente conhecido	Anti-A	Anti-B	Anti A, B	Anti-D	Anti-D	Células A	Células B		
Células/plasma do paciente	Células	Células	Células	Células	Células	Plasma	Plasma		
	-	-	-	+	+	+	+	O pos.	
	+	-	+	+	+	-	+	A pos.	
	-	+	+	-	-	+	-	B neg.	
	+	+	+	-	-	-	-	AB neg.	
	⏟				⏟				
	Tipagem direta				Tipagem reversa				

Triagem de anticorpos Este procedimento é projetado para detectar alo-anticorpos clinicamente significativos para outros grupos sanguíneos não ABO. O painel é composto por duas fases: sensibilização e hemaglutinação.

O plasma do paciente é incubado a 37°C com duas ou três amostras de células vermelhas de fenótipo conhecido de determinado grupo sanguíneo. Essas amostras são sempre do grupo O, visando a evitar reações resultantes de incompatibilidade ABO. A formação do complexo antígeno-anticorpo é designada sensibilização. Na segunda etapa, um reagente denominado globulina anti-humana (GAH) é adicionado, visando a incentivar a formação de ligações cruzadas entre as células vermelhas sensibilizadas, uma vez que a maioria dos anticorpos da classe IgG não pode formar diretamente ligações cruzadas. No caso de aglutinação, testes adicionais são necessários para identificar o anticorpo ou os anticorpos presentes. Esse procedimento é conhecido como teste indireto de antiglobulina (TIA).

A amostra do paciente é mantida e armazenada em conformidade às diretrizes nacionais. Quando necessário, também pode ser utilizada com o objetivo de detectar reações cruzadas e verificar a compatibilidade de outras amostras de sangue destinadas ao paciente, como descrito adiante. É essencial que pacientes recém-transfundidos sejam testados novamente antes de qualquer nova transfusão, a fim de detectar eventuais anticorpos produzidos em resposta à transfusão anterior.

Painéis de identificação de anticorpo

Os anticorpos que precisam ser identificados são aqueles que podem causar reações transfusionais ou DHRN. Com base em um resultado positivo na triagem de anticorpos, faz-se necessária a realização de testes adicionais para identificar o anticorpo,

utilizando para tal a mesma teoria usada no teste de triagem. O painel de anticorpos geralmente contém, pelo menos, dez diferentes reagentes de células vermelhas de fenótipo conhecido. Existem geralmente dois conjuntos reagentes de células vermelhas em cada painel criado, sendo que um deles foi tratado com uma enzima que cliva parte da membrana dos glóbulos vermelhos, resultando em perda de alguns antígenos a partir da membrana das células vermelhas (sistemas MNS e de Duffy), enquanto outros são expostos a fim de produzir uma ligação de anticorpo mais forte (sistema Rh). A utilização de ambos os conjuntos de células é importante, uma vez que as diferenças na reação aos diferentes sistemas de grupos sanguíneos podem ajudar a determinar a identidade do anticorpo, particularmente quando múltiplos anticorpos estão presentes.

Reações cruzadas (testes de compatibilidade)

A reação cruzada é projetada para garantir a compatibilidade das unidades doadoras em relação ao destinatário. O procedimento pode ser não sorológico ou sorológico. Existem três principais tipos de prova cruzada:

- prova cruzada eletrônica ou definição sanguínea (não sorológico)
- prova cruzada imediata por centrifugação (sorológico)
- prova cruzada completa (sorológico).

A **prova cruzada eletrônica** é o método mais rápido, permitindo a definição do sangue dentro de cinco minutos. Os pré-requisitos incluem a tipagem sanguínea e o painel de triagem de anticorpos já determinados para o paciente em questão. Neste processo, não sorológico, o sistema computadorizado laboratorial verifica a compatibilidade em relação aos grupos ABO e RhD. As amostras destinadas a prova cruzada eletrônica estão sujeitas a uma série de requisitos. Apesar da existência de pequenas diferenças entre as diretrizes emitidas pelo Comitê Britânico de Padrões em Hematologia (*BCSH*) e da Associação Americana de Bancos de Sangue (*AABB*), os seguintes elementos são geralmente considerados essenciais no Reino Unido:

- o processo de tipagem dos grupos ABO e RhD deve ser realizado em máquina de tipagem totalmente automatizada
- os resultados devem ser eletronicamente transferidos para o sistema computadorizado laboratorial, sem edição manual dos resultados
- deve haver dois registros ABO e RhD em concordância e em arquivo para determinado paciente
- anticorpos clinicamente significativos não podem ter sido detectados atualmente ou historicamente.

Laboratórios de transfusão também podem aderir às normas locais adicionais. Por exemplo, somente àquelas unidades doadoras introduzidas eletronicamente no sistema de computadores (através de código de barras) são consideradas aptas para emissão eletrônica. Nem todos os laboratórios executam prova cruzada eletrônica, bem como alguns podem não estar equipados com analisadores automáticos ou não ter um sistema laboratorial computadorizado capaz de processar o algoritmo necessário.

A **prova cruzada imediata por centrifugação** é projetada principalmente para detectar incompatibilidade dos grupos ABO. Entretanto, pode ser utilizada em caso de emergência quando não há tempo suficiente para realizar uma triagem completa de anticorpos ou ainda quando os critérios para emissão eletrônica não foram totalmente preenchidos, como por exemplo nos casos em que a análise da amostra foi executada em analisador automático incapaz de interpretar corretamente o grupo. Entre as possíveis causas, destaca-se a fraca expressão de anti-A, anti-B ou RhD. É importante também que não haja registro da presença de anticorpos clinicamente significativos em termos históricos ou atuais. Essa é uma técnica manual feita em tubos: o plasma do paciente e as células vermelhas do doador são incubados e, em seguida, centrifugados para verificar se há hemaglutinação ou hemólise que indicaria compatibilidade dos grupos ABO. A utilização desta técnica permite que o sangue seja liberado pelo laboratório em 10-15 minutos.

A **prova cruzada completa** é realizada nos casos em que a disponibilidade de tempo ou equipamento não permitem que a amostra de sangue seja tipificada em um analisador ou ainda após o processamento automático das amostras de pacientes que apresentem anticorpos clinicamente significativos, em termos atuais ou históricos. Alguns laboratórios podem ainda não ter adotado a rotação imediata ou a prova cruzada eletrônica e, portanto, continuam a usar a prova cruzada completa rotineiramente. Neste procedimento, o plasma do paciente é incubado com as unidades do doador e testado quanto à compatibilidade utilizando a técnica TIA descrita na seção anterior. A utilização desta técnica permite que o sangue seja liberado pelo laboratório em 45 minutos.

Investigação de reação transfusional suspeita

Reações agudas graves ou com risco de vida são muito raras. As reações transfusionais hemolíticas agudas são mais comumente consequência de erros na obtenção ou identificação da amostra, coleta de amostras de sangue inadequadas do banco de sangue, verificação inadequada do produto à beira do leito ou erros laboratoriais. Os sintomas, tais como sensação

de morte iminente, agitação, rubor ou dor no local de punção venosa ou no abdome, flanco ou peito podem ocorrer após a transfusão de apenas algumas gotas de sangue. Os sinais clínicos incluem febre e hipotensão; exsudação generalizada de feridas ou locais de punção e hemoglobinemia ou hemoglobinúria. Reações transfusionais com risco de vida também podem ocorrer com transfusões de plaquetas e PFC, devido a contaminação bacteriana ou lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão.

Na sequência de uma reação transfusional suspeita, exames de sangue urgentes (hemograma completo, avaliação das funções renal e hepática), juntamente com a avaliação da urina para hemoglobinúria, devem ser realizados. As unidades doadoras e o material de doação devem ser devolvidos ao laboratório, juntamente com uma amostra de sangue fresco. As amostras de sangue e as unidades doadoras, juntamente com a amostra denominada “tipar e salvar” original, são, então, testadas retrospectivamente visando a verificar a compatibilidade. Neste ponto, é igualmente importante confirmar o grupo sanguíneo de quaisquer unidades transfundidas, bem como enviar os materiais da doação e os pacotes dos doadores para a cultura. As culturas de sangue devem ser realizadas se o paciente apresenta febre persistente; o painel de coagulação deve ser avaliado no intuito de excluir possível CID, principalmente nos casos de reação grave.

Doença hemolítica do recém-nascido

A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) é uma condição em que os glóbulos vermelhos neonatais têm meia-vida menor devido à adsorção dos anticorpos de origem materna, que cruzaram a placenta, à superfície eritrocitária. Os eritrócitos são então removidos pelo sistema imunológico. A mãe terá produzido os anticorpos após episódio de hemorragia materno-fetal. O fato não é incomum na gravidez, manifestando-se como pequenos sangramentos “silenciosos”, demasiado discretos para detecção. Os anticorpos que causam a DHRN são da classe IgG. A causa mais comum de DHRN é a incompatibilidade do grupo ABO; entretanto, em tais casos a hemólise é geralmente leve. Os casos mais graves de DHRN podem ser causados por anticorpos anti-D, anti-c e anti-K. O Anti-K suprime a produção neonatal de glóbulos vermelhos uma vez que antígeno K é um dos primeiros antígenos a ser expresso nas células vermelhas durante a eritropoiese.

As práticas pré-natais padrão instituídas no Reino Unido preconizam a coleta de amostras para tipagem sanguínea e triagem de anticorpos à época do agendamento da paciente para os cuidados pré-natais (8 a 12 semanas de gestação) e, novamente, quando completa 28 semanas. Se a mãe for RhD negativo, amostras também são enviadas no momento do parto. As mães gestantes que produziram anticorpos durante a gestação requerem maior acompanhamento. O Comitê Britânico de Padronização em Hematologia, na dependência do primeiro momento da detecção do anticorpo, recomenda que a tipagem sanguínea e a análise do painel de anticorpos sejam realizadas, juntamente com a determinação dos títulos de anticorpos, a cada quatro semanas até a 28ª semana de gravidez e, em seguida, a cada duas semanas. O título de anticorpos pode ser utilizado como orientação em relação à gravidade em potencial da DHRN, com a exceção do anti-K, para o qual não existe um teste quantitativo e há pouca correlação entre a concentração e a gravidade da DHRN.

No Reino Unido, a incidência de DHRN causada por anticorpos anti-D foi reduzida após a implementação do programa nacional de profilaxia anti-D para mulheres no período pré-natal. As mulheres grávidas RhD negativas são submetidas ao tratamento profilático anti-D suficiente para lidar com quaisquer sangramentos silenciosos. A profilaxia de rotina pode também ser realizada em duas doses de 500 UI de anti-D administrado na 28ª e 34ª semana de gestação, ou em dose única de 1500 UI administrada na 28ª semana. Na ocasião do parto, doses adicionais anti-D são administradas às mães RhD negativas, caso o bebê seja RhD positivo. O montante administrado depende dos resultados do teste de Kleihauer, obtido a partir do esfregaço e que determina o número de células fetais na circulação materna (Fig. 26.21). A ocorrência de qualquer evento de sensibilização durante a gravidez preconiza a administração de uma dose superior de anti-D.

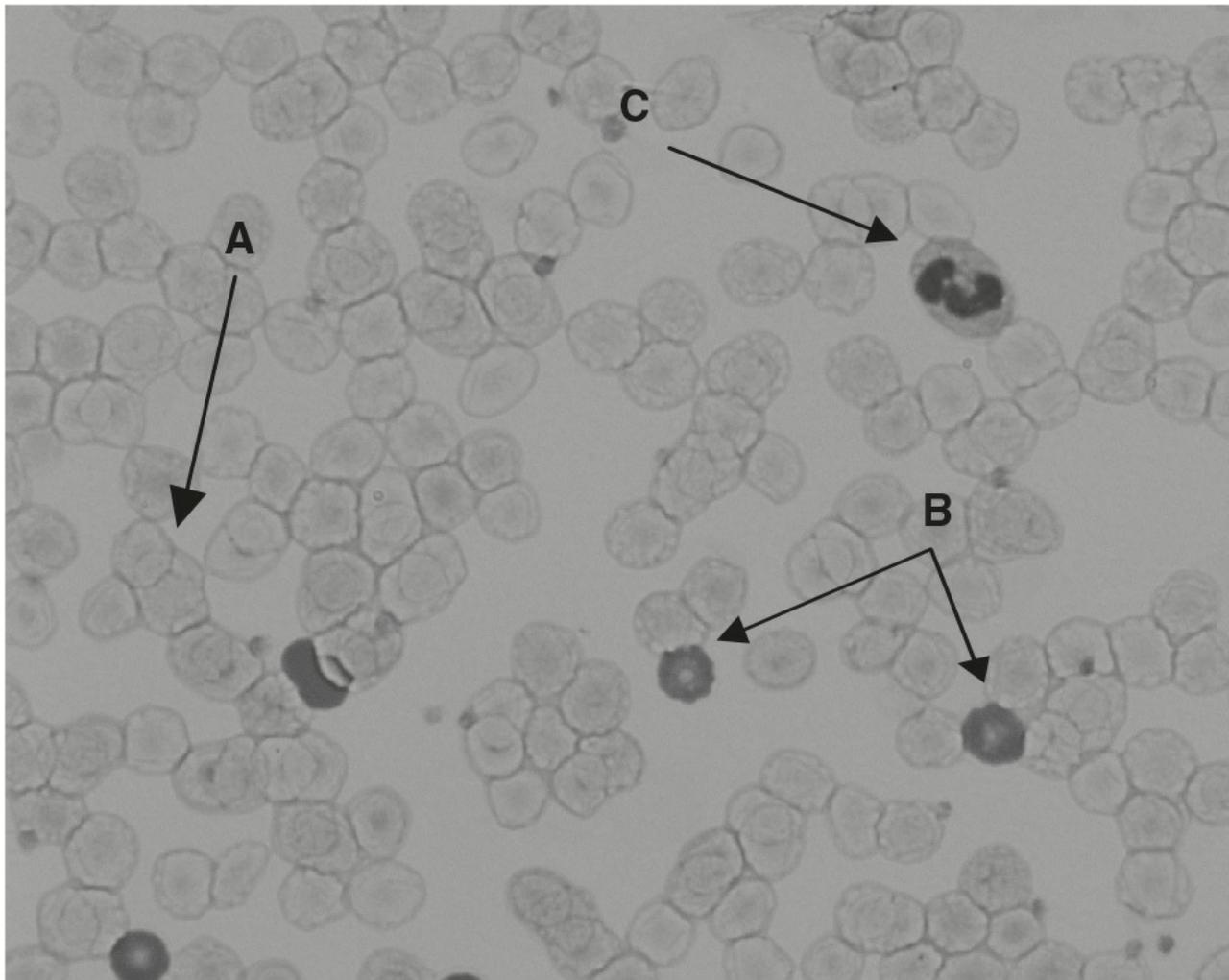


FIGURA 26.21 ■ Esfregaço de Kleihauer. Há uma boa distinção entre os três tipos de células: as células maternas (A), células fetais (B) e as células brancas (C). A presença de células fetais RhD positivas é confirmada por citometria de fluxo.

Produtos derivados de sangue

Eritrócitos

Os glóbulos vermelhos constituem o derivado do sangue mais comumente emitidos por um laboratório transfusão. Dentre as indicações para transfusão de glóbulos vermelhos, podemos incluir o sangramento ativo, anemia aguda causada por trauma ou cirurgia, e anemia crônica secundária à neoplasia. Nos procedimentos cirúrgicos em que há previsão de perda sanguínea, provas de compatibilidade são realizadas com antecedência e em conformidade com um cronograma de solicitação de pedidos de sangue (uma programação contendo o número de unidades de glóbulos vermelhos compatíveis com cada tipo de procedimento cirúrgico eletivo). Concentrados de glóbulos vermelhos têm período de vida útil de no máximo 35 dias devendo ser armazenados a $4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

A transfusão do grupo sanguíneo de emergência O RhD negativo é uma opção importante em situações de risco de vida quando não há tempo suficiente para fornecer sangue compatibilizado. As unidades de transfusão emergencial devem estar facilmente disponíveis especialmente para o serviço de emergência e teatros. Os critérios para a seleção das unidades doadoras devem ser determinados localmente como, por exemplo, a seleção de unidades negativas para os antígenos C e E Rh e o Antígeno Kell, e aquelas negativas para citomegalovírus e com baixo título de anticorpos ABO.

Plaquetas

As transfusões de plaquetas são indicadas para prevenção e tratamento das hemorragias em pacientes com trombocitopenia ou disfunção plaquetária. Entretanto, são contraindicadas na púrpura pós-transfusional, púrpura trombocitopênica trombótica e trombocitopenia induzida por heparina, à medida que aumenta o risco de trombose.

Os concentrados de plaquetas podem ser produzidos através da reunião de plaquetas de doações de sangue total ou mediante a obtenção de plaquetas por aférese. As plaquetas devem ser armazenadas a $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e têm uma vida de prateleira de até sete dias sob agitação suave contínua.

Plasma fresco congelado

O plasma congelado fresco (PFC) contém todos os fatores de coagulação encontrados no plasma. As indicações para o seu uso são limitadas; é frequentemente utilizado em pacientes com sangramento grave, no qual os fatores de coagulação estão sendo consumidos ou diluídos devido à administração de grandes volumes de células vermelhas ou soluções cristaloides. O PFC deve ser armazenado abaixo de -25°C e durante um período máximo de 24 meses. É mais eficaz quando utilizado dentro de quatro horas após o descongelamento, podendo ser armazenado descongelado, a 4°C por até 24 h.

Crioprecipitado

O crioprecipitado é uma fração de plasma rico em fibronectina, fibrinogênio, fator VIII e fator de Von Willebrand. É usado principalmente em pacientes que têm baixa concentração de fibrinogênio plasmático, como durante as transfusões maciças e na CID. Similar ao PFC, o crioprecipitado deve ser armazenado em temperaturas $< -25^{\circ}\text{C}$ e durante um período máximo de 24 meses.

Concentrados de fator

Os concentrados de fator podem ser fracionados ou recombinantes. Os produtos fracionados são produzidos através da composição de múltiplas doações, o que aumenta o risco de transmissão de vírus para o receptor, tornando em última instância os produtos recombinantes, a opção preferida. Os concentrados de fator recombinante são usados em pacientes com deficiências hereditárias de fatores de coagulação, na esfera profilática ou durante episódios de sangramento (p. 521). O concentrado de complexo de pró-trombina, rico nos fatores II, VII, IX e X, é utilizado para a correção emergencial de hemorragia induzida por varfarina. O fator VII concentrado, embora apenas licenciado para uso na hemofilia hereditária ou adquirida com inibidores significativos ou na trombostenia de Glanzmann (um distúrbio na função plaquetária), está sendo cada vez mais usado nos casos em que há persistência de sangramento com risco de vida, apesar da otimização das mensurações laboratoriais dos parâmetros de coagulação e plaquetários.

Riscos associados à transfusão

A incidência de eventos adversos causados por transfusão de sangue é baixa, embora as consequências sejam potencialmente graves. O principal risco adverso é receber o componente sanguíneo incorreto. A admissão de procedimentos rigorosos visa a garantir a rastreabilidade “veia a veia” de todos os produtos derivados do sangue e a reduzir os riscos de erros de identificação de qualquer paciente ou doador. A rara e fatal complicação associada à doença do hospedeiro *versus* enxerto observada na transfusão, caracterizada pela infusão de linfócitos oriundos de doadores imunocompetentes em paciente imunocomprometido (a partir de transplante de medula óssea ou de outros defeitos na imunidade das células T) é prevenida através da irradiação dos produtos derivados do sangue, de modo a inativar quaisquer leucócitos residuais. O risco de transmissão de infecções é muito pequeno, desde que a triagem e a seleção de doadores sejam apropriadas.

Regulamentação

No Reino Unido, os laboratórios de transfusão de sangue têm de cumprir uma série de normas e padrões de práticas específicas, monitorados pela Medicines and Healthcare Regulatory Authority (MHRA). As principais normas estão incorporadas na legislação do Reino Unido, tornando a infração uma ofensa criminal. Efeitos adversos associados a transfusão de sangue devem ser comunicados à MHRA.

CONCLUSÃO

- o hemograma é o perfil de teste mais solicitado em hematologia e é um valioso teste inicial de linha de triagem a partir do qual novas investigações podem ser geradas.
- o exame do esfregaço sanguíneo é parte essencial de uma investigação hematológica, uma vez que informações valiosas podem ser obtidas a partir de morfologia celular.
- o tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de trombina e mensuração do dímero-D e fibrinogênio são exames de triagem úteis para distúrbios de coagulação, mas devem ser interpretados dentro do contexto clínico.
- o laboratório de transfusão de sangue desempenha um papel vital na provisão de produto de sangue de suporte seguro e eficaz.

- a identificação de anticorpos é um processo essencial na prevenção de reações de transfusão e doença hemolítica do recém-nascido.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos nossos colegas Rebecca Pleasance, Gemma Greenall e Colin Greig, que revisaram criticamente o material deste capítulo e fizeram muitas sugestões úteis. Rebecca Pleasance também forneceu as fotografias e parte do texto usado nas Figuras 26.4 e 26.11.

Leitura complementar

- Bain BJ. Blood cells. 4th revised ed. Chichester: Wiley–Blackwell; 2006.
- Bain BJ, Bates I, Laffan MA et al. editors. Dacie and Lewis practical haematology. 11th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012.
- British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. 2012a. www.bcshguidelines.com/documents/Compat_Guideline_for_submission_to_TTF_011012.pdf [Accessed 23 January 2013].
- British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the investigation and management of acute transfusion reactions; 2012b. www.bcshguidelines.com/documents/ATR_final_version_to_pdf [Accessed 23 January 2013].
- Daniels G. Human blood groups. 3rd ed. Chichester: Wiley–Blackwell; 2013.
- Hoffbrand AV, Moss P, editors. Essential haematology. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.
- Key N, Makris M, O’Shaughnessy D et al. editors. Practical hemostasis and thrombosis. Chichester: Wiley–Blackwell; 2009.
- Klein HG, Anstee DJ, editors. Mollison’s blood transfusion in clinical medicine. 12th ed. Chichester: Wiley–Blackwell; 2011.
- Murphy MF, Pamphilon DH, editors. Practical transfusion medicine. 3rd ed. Chichester: Wiley–Blackwell; 2009.
- Provan D, Singer CRJ, Baglin T et al. Oxford handbook of clinical haematology. In: 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Geneva: WHO; 2008.

Aspectos bioquímicos da anemia

Rebecca Frewin

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

FORMAÇÃO, ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS GLÓBULOS VERMELHOS NORMAIS

Formação

Estrutura dos glóbulos vermelhos

Função dos glóbulos vermelhos

ANEMIA

ANEMIAS ASSOCIADAS À REDUÇÃO DA PRODUÇÃO DE GLÓBULOS VERMELHOS

Anemia por deficiência de ferro

Anemias megaloblásticas resultantes da deficiência de vitamina B₁₂ e folato

Anemias devido à redução na produção de glóbulos vermelhos: causas herdadas

Anemias associadas à redução na produção de glóbulos vermelhos: causas adquiridas

ANEMIAS ASSOCIADAS A AUMENTO NA PERDA DOS GLÓBULOS VERMELHOS

Sangramento

Hemólise

Causas das anemias hemolíticas

Anemia hemolítica herdada

Anemias hemolíticas adquiridas

DIAGNÓSTICO DA HEMÓLISE

Evidência clínica

Investigações laboratoriais

CONCLUSÕES

INTRODUÇÃO

O sangue geralmente é considerado um órgão líquido que atua como um sistema de transporte do corpo. Ele é composto de líquido (plasma), no qual as células estão suspensas. Existem três tipos de células. Os glóbulos vermelhos são os mais numerosos; eles apresentam papel vital no fornecimento de oxigênio para os órgãos e tecidos periféricos. Os glóbulos brancos compreendem os fagócitos, os granulócitos e os monócitos, que são mobilizados no sangue para sítios de infecção e inflamação, pelos quais passam para dentro dos tecidos para englobar e destruir as bactérias e outros objetos considerados estranhos pelo corpo, e os linfócitos, que, através da secreção de anticorpos e citocinas, coordenam a defesa contra infecção aguda e mantêm o controle imunológico a longo prazo. Finalmente, as plaquetas, em conjunto com as proteínas de coagulação no sangue, tornam possível a hemóstase imediata e eficaz em caso de danos.

Este capítulo focará na estrutura e função dos glóbulos vermelhos ou eritrócitos, e nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes às disfunções dos glóbulos vermelhos que resultam em anemia.

FORMAÇÃO, ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS GLÓBULOS VERMELHOS NORMAIS

Formação

As primeiras células primitivas do sangue se desenvolvem no embrião durante a terceira semana após a concepção e são encontradas no saco vitelínico. Essas células migram para o fígado e para o baço, os quais se tornam os principais sítios de formação do sangue (eritropoese) até após o nascimento. A partir de aproximadamente 5 meses de gestação, a eritropoese começa a ocorrer na medula óssea. Isso é chamado eritropoese medular (em oposição à eritropoese extramedular, quando as células são produzidas em outros sítios, tais como fígado e baço). Durante o nascimento, a eritropoese medular ocorre na cavidade da medula óssea de quase todos os ossos do corpo. Com a maturidade, muitas das cavidades medulares são substituídas por gordura e, na idade adulta, a eritropoese fica limitada ao esqueleto axial (esterno, vértebras e pelve, apenas). Os outros sítios retêm a capacidade de produzir células sanguíneas se a função da medula for comprometida por vários processos patológicos.

Os glóbulos vermelhos sobrevivem por aproximadamente 120 dias e, portanto, a medula óssea precisa gerar novas células hematopoiéticas continuamente. Estima-se que um adulto requer, em média, a síntese de 10^{11} glóbulos vermelhos por dia. Os glóbulos vermelhos originam-se a partir de células-tronco pluripotentes não comprometidas que são capazes de produzir qualquer tipo de célula sanguínea. O mais antigo progenitor comprometido reconhecível pelas células eritroides é a unidade formadora de colônia – granulócitos, eritroide, megacariócito e macrófagos (CFU-GEMM). Este tem uma capacidade de autorrenovação limitada e pode amadurecer em várias linhagens hematopoiéticas, dependendo dos vários estímulos dentro do microambiente da medula óssea. O primeiro progenitor eritroide único é a unidade eritroide formadora de explosão – eritroide (BFU-E), a partir da qual mais progêneses se desenvolvem em células eritroides reconhecíveis (Fig. 27.1). A maturação de células eritroides envolve a síntese primária de hemoglobina, que é vital para a função subsequente da célula, e também condensação e eventual extrusão dos núcleos, removendo a habilidade da célula para proliferar. Esse processo dura aproximadamente 7 dias e resulta na liberação de reticulócitos, um glóbulo vermelho imaturo ligeiramente maior que o glóbulo vermelho maduro com um citoplasma tingido de azul devido ao material nuclear residual. O reticulócito, posteriormente, viaja da medula para o baço, no qual os restos nucleares residuais são removidos, produzindo o glóbulo vermelho maduro.

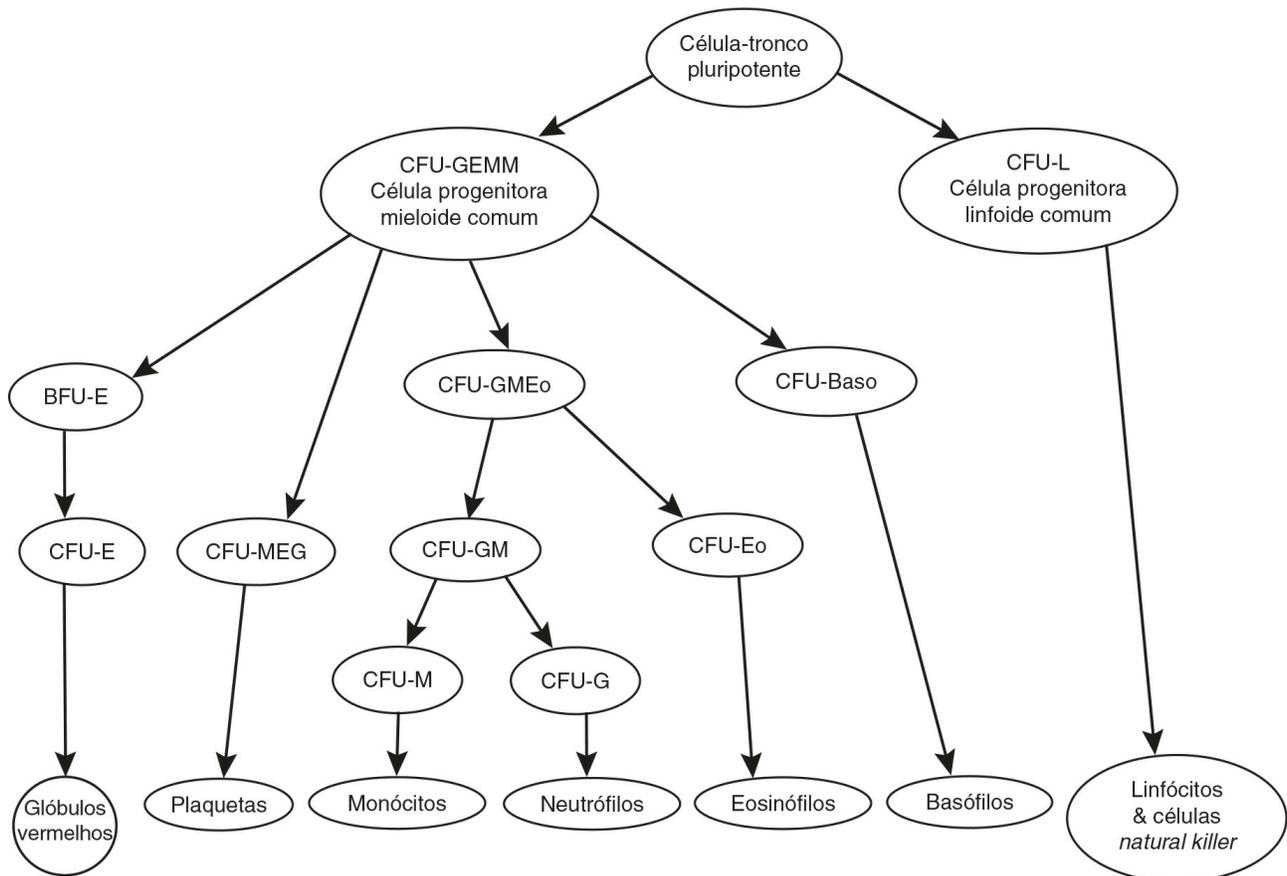


FIGURA 27.1 ■ Representação esquemática da hemopoese. BFU, unidade formadora de ruptura; CFU, unidade formadora de colônia; E, eritróide; Eo, eosinófilo; GEMM, granulócito, eritróide, monócito, megacariócito; GM, granulócito, monócito; L, linfócito; M, monócito; MEG, megacariócito.

Assim, a eritropoese efetiva requer um delicado balanço entre a manutenção de um conjunto de células-tronco pluripotentes e a permissão do desenvolvimento e diferenciação terminal da progênie para amadurecimento das células eritroides. O processo exato pelo qual isso é alcançado não foi elucidado, mas envolve vários fatores de transcrição, tais como o fator de transcrição relacionado com *runt* tipo 1 (RUNX1), leucemia mieloide aguda tipo 1 (AML-1) proteína, oncogene TEL (ETV6) e orquestração proteica da leucemia de linhagem mista (MLL), seja de forma isolada ou em conjunto com outros processos de sinalização complexos necessários para a produção de células eritroides maduras. A desregulação desses fatores de transcrição, geralmente por meio de mutações genéticas, resulta em uma gama de doenças hematológicas malignas que proporcionam aos cientistas um meio de estudarem o papel desses fatores na eritropoese normal. GATA-1, com o seu cofator FOG-1 (da família do GATA-1), é um dos fatores de transcrição mais importantes envolvidos na diferenciação terminal das células eritroides. Seu nome é derivado da sua capacidade de se ligar aos sítios de DNA com a sequência de consenso (AT)(GATA)(AG) dentro das regiões promotoras de vários genes codificadores das proteínas da membrana dos glóbulos vermelhos e enzimas.

A eritropoese é a produção de glóbulos vermelhos maduros, ricos em hemoglobinas, que transportam oxigênio para os tecidos do corpo. Portanto, não é de se surpreender que hipóxia seja o maior condutor da eritropoese através da indução do fator induzível de hipóxia (HIF), um fator de transcrição essencial para coordenar a resposta do organismo à hipóxia. Este liga-se a elementos de resposta à hipóxia (HREs), resultando na ativação de genes para proteínas que desempenham papel vital na entrega de oxigênio, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (levando à formação de novos vasos sanguíneos) e eritropoietina (um hormônio que estimula a eritropoese).

Estrutura dos glóbulos vermelhos

Os glóbulos vermelhos têm formato de disco bicôncavo e estrutura da membrana que lhes confere força particular e deformabilidade para possibilitar sua passagem através da rede de capilaridade, o que torna possível oxigenação eficaz dos tecidos. A membrana é constituída por uma bicamada fosfolipídica, carregada com os grupos fosfatidil hidrofílicos que formam as superfícies exteriores e interiores, e um interior hidrofóbico. Ela é estabilizada por proteínas de membrana integrais que se estendem à bicamada lipídica, proporcionando numerosas funções, incluindo a passagem transmembrana de íons e a interação com proteínas do citoesqueleto abaixo. A proteína espectrina do citoesqueleto forma tetrâmeros que se agregam em um arcabouço hexamérico que se encontra sobre a superfície da membrana citoplasmática das células para manter sua forma e estrutura. As anquirinas ancoram proteínas de membrana para espectrina e mantêm a orientação correta dos canais iônicos de membranas. Anomalias em qualquer uma dessas proteínas resultam na alteração da forma e flexibilidade dos glóbulos vermelhos, com conseqüente redução na sobrevivência. Essa é a base patológica das anemias hemolíticas herdadas, das quais a mais comum é a esferocitose hereditária.

Função dos glóbulos vermelhos

A função mais importante dos glóbulos vermelhos é transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos e retornar o dióxido de carbono produzido pelos tecidos para os pulmões. Em um adulto normal, a hemoglobina consiste em duas cadeias de α globina e duas cadeias de β globina; um grupo prostético heme está ligado a cada uma das cadeias. O heme compreende um anel tetrapirrólico IX α ligado a um único íon de Fe²⁺. A ligação de uma única molécula de oxigênio a um grupo heme resulta na alteração da conformação da molécula de hemoglobina, favorecendo ainda mais a ligação de oxigênio a outras subunidades. Essas interações alostéricas possibilitam a eficácia na absorção e liberação de oxigênio. A fim de alcançar esse objetivo, os glóbulos vermelhos necessitam de uma fonte tanto de ATP quanto de redução da potência. A produção de ATP é vital para manter a capacidade de deformação da membrana e para regular a troca de água e íons. A redução da potência dos glóbulos vermelhos é necessária tanto para proteger contra oxidação da bicamada lipídica quanto para reduzir a meta-hemoglobina, que é formada quando o ferro ferroso (Fe²⁺) é oxidado de volta a sua forma férrica (Fe³⁺) para deoxi-hemoglobina funcional. A glicólise anaeróbia é a principal via responsável pelo fornecimento da célula com ATP e dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (reduzida) (NADH), um cofator para a meta-hemoglobina redutase, uma enzima que catalisa a redução da meta-hemoglobina para hemoglobina funcional (Fig. 27.2).

A via da pentose fosfato produz fosfato de dinucleotídeo nicotinamida e adenina (reduzida) (NADPH) e açúcares pentose. Estes últimos retornam para a via principal da glicólise, se necessário. O NADPH é essencial para manter a glutatona no estado reduzido, possibilitando assim o desempenho de suas funções antioxidantes. Isso consiste, principalmente, em eliminar

os radicais livres do peróxido de hidrogênio, evitando a oxidação da membrana dos glóbulos vermelhos ou hemoglobina. A derivação Rapoport-Luebering é responsável pela produção de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) a partir do 1,3-difosfoglicerato que é produzido na glicólise anaeróbica. O 2,3-difosfoglicerato modula a afinidade do oxigênio à hemoglobina (Cap. 5).

Várias enzimas não glicolíticas contribuem para o metabolismo dos glóbulos vermelhos de forma complementar. Algumas dessas enzimas estão envolvidas no metabolismo da glutaciona como mostrado na Figura 27.2. Outras catalisam o metabolismo de nucleotídeos e participam das vias do adenilato. Durante a maturação dos reticulócitos, o DNA ribossômico é catalisado para seus constituintes nucleotídeos pela enzima ribonuclease. Os nucleotídeos resultantes da adenina são úteis para a célula e são processados através da via de recurso apropriada. Os nucleotídeos de pirimidina, no entanto, podem ser prejudiciais e devem ser eliminados. Isso acontece através da sua desfosforilação por uma enzima específica, a pirimidina 5'-nucleotidase, seguindo os nucleotídeos que saem da célula por difusão passiva.

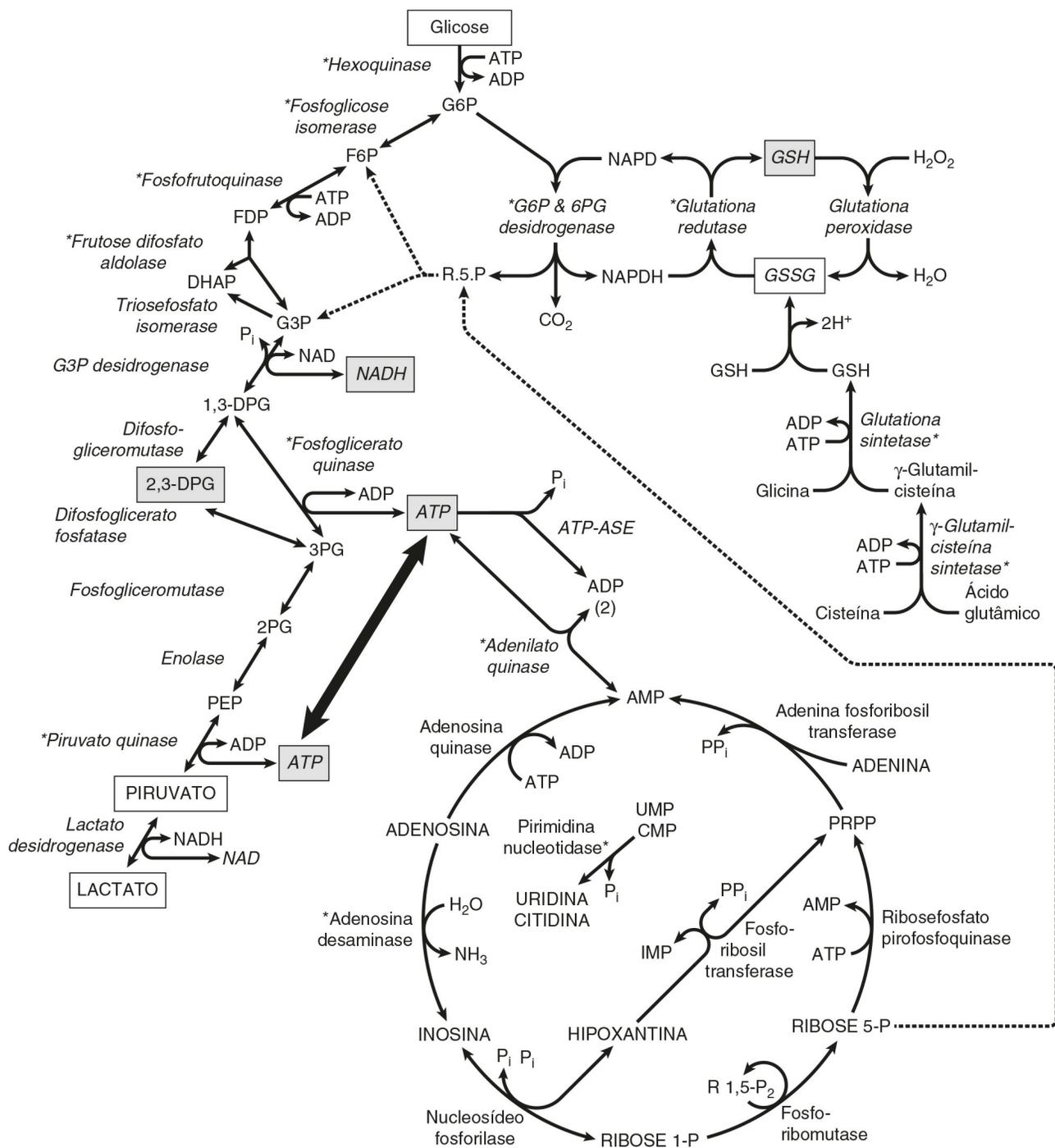


FIGURA 27.2 ■ Via do metabolismo energético nos eritrócitos humanos. A glicose-6-fosfato (G6P) pode ser degradada anaerobicamente a duas moléculas de lactato através da via Embden Meyerhof (glicolítica) (à esquerda) ou oxidativamente através das desidrogenases da via das pentoses fosfato. A ribose 5-fosfato (R5P) pode reentrar na glicólise anaeróbica após a conversão em frutose-6-fosfato (F6P) e gliceraldeído 3-fosfato pelas enzimas da via da pentose fosfato terminal e é também um produto de adenosina ou da degradação de inosina. O 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) pode ser gerado, em vez do ATP, pelo desvio da triose através do desvio Rapoport-Luebering. A glutaciona pode ser diretamente sintetizada a partir de aminoácidos constituintes, e o seu ciclo a partir da oxidada (GSSG) para a forma reduzida (GSH) é dependente da geração do cofator piridina reduzida (NADPH). Asteriscos (*) indicam aquelas enzimas encontradas para serem defeituosas em

associação à anemia hemolítica hereditária. Abreviaturas: ADP, difosfato de adenosina; AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; ATPase, adenosina trifosfatase; CMP, citidina monofosfato; DHAP, fosfato de di-hidroxiacetona; 1,3-DPG, 1,3-difosfoglicerato; 2,3-DPG, 2,3-difosfoglicerato; FDP, frutose 1,6-difosfato; F6P, frutose-6-fosfato; G3P, gliceraldeído 3-fosfato; G6P, glicose-6-fosfato; GSH, glutatona reduzida; GSSG, glutatona oxidada; IMP, monofosfato de inosina; NAD, dinucleotídeo adenina nicotinamida (oxidada); NADH, dinucleotídeo adenina nicotinamida (reduzido); NADP, fosfato de nicotinamida adenina (oxidado); NADPH, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (reduzido); PEP, fosfoenolpiruvato; 2PG, 2-fosfoglicerato; 3PG, 3-fosfoglicerato; P_i, fosfato inorgânico; PP_i, pirofosfato inorgânico; PRPP, pirofosfato fosforibosil; RIP, ribose-1-fosfato; R1,5-P₂, ribose 1,5-difosfato; R5P, ribose 5-fosfato; UMP, monofosfato de uridina.

À medida que os glóbulos vermelhos amadurecem, eles expulsam o seu núcleo e a mitocôndria, e tornam-se incapazes de sintetizar proteínas. Assim, nenhuma das enzimas contidas no interior dos glóbulos vermelhos pode ser substituída e o declínio da atividade metabólica resulta em uma membrana celular mais rígida e frágil. Isso fica danificado durante a sua passagem pelos capilares e os glóbulos vermelhos são, eventualmente, removidos pelas células do sistema reticuloendotelial, particularmente os macrófagos do baço.

ANEMIA

A anemia é definida como a concentração de hemoglobina no sangue abaixo do que seria esperado para um indivíduo saudável daquele sexo ou idade. Independentemente da sua causa, os sintomas da anemia são semelhantes, refletindo o efeito da fração distribuída de oxigênio aos tecidos. Esses sintomas podem, frequentemente, ser vagos e, muitas vezes, incluem cansaço, dores de cabeça e falta de ar.

A anemia pode ser classificada com base no tamanho dos glóbulos vermelhos (microcítico, normocítico e macrocítico). Este capítulo, no entanto, vai discutir as anemias usando a classificação com base nos aspectos cinéticos da produção dos glóbulos vermelhos, como a seguir:

- Redução na produção de glóbulos vermelhos
 - Deficiências nutricionais
 - Causas herdadas
 - Causas adquiridas
- Aumento da perda de glóbulos vermelhos
 - Sangramento
 - Hemólises (herdada e adquirida).

ANEMIAS ASSOCIADAS À REDUÇÃO DA PRODUÇÃO DE GLÓBULOS VERMELHOS

Anemia por deficiência de ferro

A anemia por deficiência de ferro é uma das causas mais comuns de anemia no mundo todo e tem consequências socioeconômicas significativas. Outros hematínicos essenciais para adequar a eritropoese são vitamina B₁₂ e folato.

Fisiologia do ferro

O ferro tem papel vital em muitos processos metabólicos. Ele é um componente essencial tanto da hemoglobina quanto da mioglobina e também apresenta parte importante na transferência de elétrons e na geração de energia (p. ex., na oxidase e catalase do citocromo *c*). O ferro não heme também é importante na síntese de DNA, uma vez que é essencial para a função do ribonucleotídeo-redutase. Muitos desses papéis são ajudados pelo fato de que o ferro pode existir em dois estados estáveis oxidados, como ferro ferroso solúvel (Fe²⁺) e ferro férrico insolúvel (Fe³⁺).

Requerimentos de ferro. O conteúdo corpóreo total de ferro em adultos normais é de 3 a 4 g (Tabela 27.1). Aproximadamente 2/3 são constituídos de hemoglobina, e o restante de mioglobina, enzimas contendo ferro e as células do retículo endotelial. Aproximadamente 30 mg de ferro são requeridos por 24 horas pela hemoglobina em novos glóbulos vermelhos, e a maior parte destes é fornecida a partir dos macrófagos reticuloendoteliais que reciclam o ferro dos glóbulos vermelhos senescentes. No entanto, aproximadamente 1 mg de ferro é perdido do corpo a cada 24 horas e necessita ser substituído a partir de fontes dietéticas. Mulheres na idade fértil têm perda de sangue adicional da menstruação ou gravidez, resultando em perda de cerca de 0,5 mg de ferro a mais em 24 horas. Crianças e adolescentes requerem ferro adicional durante os períodos de crescimento rápido. Uma dieta normal promove aproximadamente 15 mg de ferro, mas a maioria é na forma de complexos de ferro insolúveis e apenas 5 a 10% são absorvidos.

Vitamina	Fontes dietéticas	Sítios de absorção	Armazenamento corpóreo	Necessidade adulta diária
Ferro	Carne vermelha, peixe, aves, cereais fortificados, feijão e espinafre	Duodeno e jejuno proximal	3 a 4 g	Homem 1 mg Mulher 1,6 mg
Folato	Vegetais folhosos verde-escuro, fígado, feijão e ervilha, farinha e cereais fortificados	Duodeno e jejuno superior	10 mg	100 µg
B ₁₂	Fígado, rim, mariscos e outros alimentos de origem animal	Íleo distal	2 a 3 mg	1 µg

Absorção de ferro. A absorção de ferro ocorre no duodeno proximal. Isso é suportado pelo baixo pH do ácido hidrolórico secretado dentro do lúmen gástrico e pela presença de agentes redutores como ácido ascórbico, o qual ajuda a manter o ferro na forma ferrosa mais solúvel. Em contraste, outros agentes – tais como taninos, fitatos e fosfatos – ligam o ferro dentro do lúmen intestinal, inibindo sua absorção.

Embora o ferro tenha uma função metabólica essencial, o seu excesso é tóxico e, por isso, não é surpreendente que o seu metabolismo seja fortemente regulado.

A hepcidina apresenta um papel crítico no metabolismo do ferro. Esse peptídeo de 25 aminoácidos é produzido predominantemente no fígado, a partir de um precursor de 84 aminoácidos. Sua síntese é estimulada pelo ferro e pela inflamação (conduzida pela IL-6) e é inibida pela deficiência de ferro, hipóxia (via HIF) e condições como eritropoese ineficaz, na qual a concentração do fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) nos eritroblastos em desenvolvimento é aumentada. A hepcidina regula negativamente a homeostase do ferro pela ligação à ferroportina: o complexo hepcidina-ferroportina resultante é fosforilado, internalizado pela célula, ubiquitinado e subsequentemente degradado em lisossomos. A ferroportina é uma proteína transmembrana que funciona como um exportador basolateral de ferro, desempenhando um papel essencial na liberação de ferro a partir dos macrófagos, enterócitos intestinais e dos sinciciotrofoblásticos placentários, possibilitando a absorção e a transferência de ferro pela transferrina para os locais de necessidade. No entanto, a estimulação da produção de hepcidina resulta na redução da absorção e mobilização do ferro (Fig. 27.3). A hemocromatose genética (Cap. 14), na qual existe um significativo acúmulo de ferro e deposição em vários tecidos do corpo resultando em cirrose, insuficiência cardíaca e diabetes, é uma consequência do defeito na via da hepcidina.

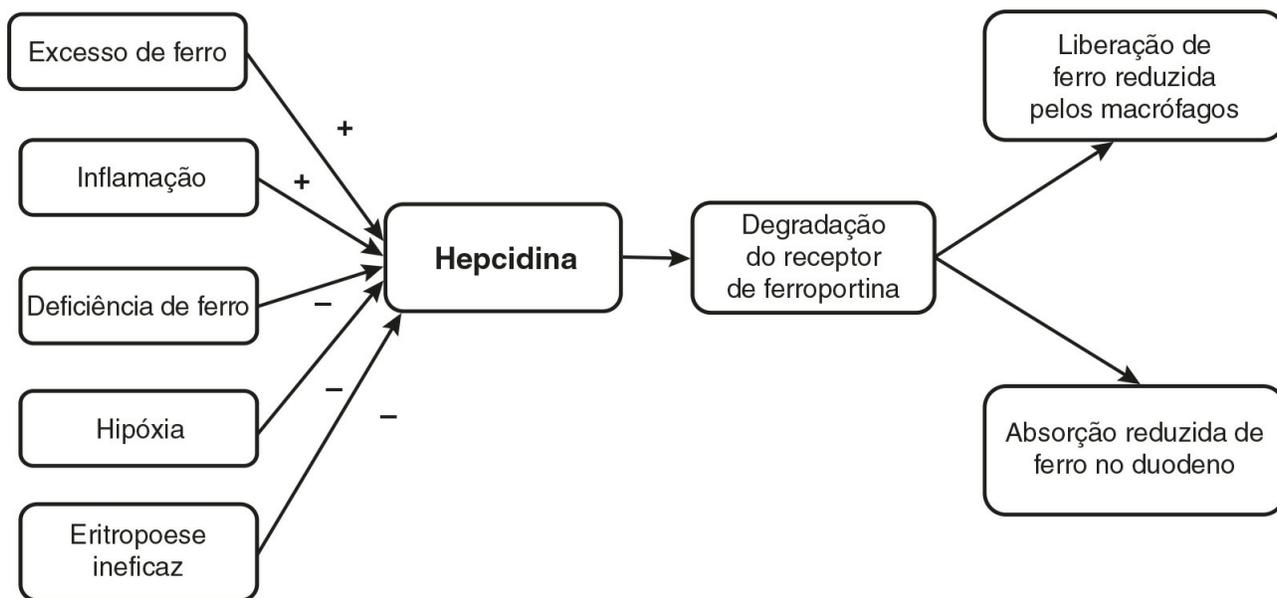


FIGURA 27.3 ■ Fatores que afetam a produção de hepcidina pelo fígado e consequente absorção e utilização de ferro. Quando a produção de hepcidina é estimulada por condições, tais como excesso de ferro ou inflamação, esta se liga e resulta na degradação da ferroportina em enterócitos e macrófagos, evitando a absorção e a utilização de ferro. Condições associadas à deficiência de ferro ou hemopoese ineficaz inibem a produção de hepcidina, resultando assim no acúmulo de ferro.

Transporte e armazenamento de ferro. A transferrina, uma cadeia única de polipeptídeos produzidos no fígado, atua como transportador plasmático de ferro, ligando duas moléculas de ferro ferroso por molécula. O complexo ferro-transferrina se liga aos receptores de transferrina, glicoproteínas da superfície celular que consistem em duas subunidades idênticas de 95 kDa ligadas por uma ponte dissulfeto, localizadas em células dependentes de ferro para a função, por exemplo, de produção de hemoglobina, mioglobina ou enzimas dependentes de ferro. Após a ligação, o complexo é internalizado e degradado, liberando o ferro. A ferritina é a principal proteína de armazenamento de ferro, encontrada em todos os tecidos, mas especialmente o sistema retículo endotelial, com pequenas quantidades no plasma. Cada molécula de ferritina pode armazenar até 4.000 átomos de ferro e consiste em 24 subunidades de dois tipos diferentes, H e L. A variação na proporção das

subunidades H e L resulta na heterogeneidade molecular; por exemplo, o coração e a ferritina dos glóbulos vermelhos contêm mais subunidade H que a ferritina do fígado e do baço, os quais são ricos em subunidade L.

A síntese de todas as proteínas envolvidas no metabolismo do ferro é finamente controlada em nível molecular pela obtenção de elementos de resposta ao ferro (IRE, do inglês *iron response elements*) dentro dos seus RNAm. Em situações repletas de ferro, as proteínas de resposta ao ferro (IRP, do inglês *iron response proteins*), presentes no citoplasma de várias células, não são funcionais em virtude da ligação do complexo ferro-enzofre. No entanto, quando a célula esgota o ferro, as IRP se ligam aos IRE para estimular a transcrição de genes de proteínas que aumentam a capacidade de absorção de ferro.

Causas da anemia por deficiência de ferro

A deficiência de ferro é mais comumente secundária para a perda de sangue, geralmente a partir de fontes gastrintestinal ou menstrual. Nos países em desenvolvimento, a infestação por ancilostomíase resultando em perda de sangue gastrintestinal é a causa mais comum de anemia por deficiência de ferro; a resultante redução da capacidade de trabalho tem impacto socioeconômico significativo. A doença celíaca, a qual está associada ao achatamento das vilosidades da mucosa duodenal com subsequente má absorção, é responsável por 5% dos casos de deficiência de ferro. Outras causas incluem dieta de ferro inadequada durante períodos de crescimento rápido, como a puberdade.

Consequências clínicas da deficiência de ferro

A deficiência de ferro causa anemia microcítica hipocrômica (Cap. 26) com recursos clínicos adicionais, tais como coiloníquia (má formação nas unhas em formato de colher), estomatite angular, glossite, alopecia e pica. Existem preocupações de que a deficiência significativa de ferro em lactentes resulta no prejuízo do desenvolvimento mental.

Determinação laboratorial do estado do ferro

Parâmetros dos glóbulos vermelhos. A deficiência de ferro está associada à redução no volume corpuscular médio (VCM) dos glóbulos vermelhos e na concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM).

Glóbulos vermelhos hipocrômicos. Alguns analisadores automatizados possibilitam a determinação do número de glóbulos vermelhos hipocrômicos. Contagens acima de 6% são sugestivas de deficiência de ferro.

Ferro sérico. A medida da concentração de ferro isolado no soro fornece pouca informação sobre o estado do ferro como os valores mostram uma considerável variação nos indivíduos normais. Baixas concentrações são observadas na deficiência de ferro, mas também são vistas na anemia de doenças crônicas e após a cirurgia.

Ferritina sérica. Este parâmetro fornece um reflexo preciso das reservas de ferro em indivíduos saudáveis, com concentrações normais variando de 15 µg/L a 300 µg/L. No entanto, este é um reagente de fase aguda, e a sua concentração pode, portanto, ser falsamente normal na deficiência de ferro com a inflamação coexistente.

Capacidade de ligação do ferro sérico, transferrina e saturação de transferrina. No plasma, cada molécula de transferrina liga-se a dois íons de ferro. No entanto, a capacidade total de ligação do ferro (TIBC, do inglês *total iron binding capacity*) plasmático reflete a concentração de transferrina sérica. Isso é aumentado na deficiência de ferro e na gravidez. A saturação de transferrina é a taxa de concentração de ferro sérico para TIBC expresso em porcentagem. Um valor inferior a 16% é sugestivo de deficiência de ferro, enquanto jejuns elevados de saturação de transferrina superior a 55% em homens e 50% em mulheres são sugestivos de sobrecarga de ferro. Na anemia de doenças crônicas, tanto ferro sérico quanto TIBC são reduzidos; no entanto, a saturação de transferrina é geralmente normal.

Receptor de transferrina sérica. De acordo com o amadurecimento dos eritroblastos, a clivagem libera a porção extracelular do receptor de transferrina para o plasma. A concentração do receptor de transferrina aumenta na deficiência de ferro, mas não na anemia de doença crônica. A concentração do receptor de transferrina pode ser medida por enzima de imunoensaio, embora o ensaio esteja disponível apenas em alguns centros especializados.

Hepcidina. Os ensaios para essa proteína estão em desenvolvimento, mas ainda são pouco padronizados. Existem controvérsias sobre as medidas de hepcidina urinárias ou séricas serem superiores.

Aspiração da medula óssea. Atualmente, aspiração de medula óssea marcada para ferro é o “padrão-ouro” para avaliar a deficiência de ferro.

Anemias megaloblásticas resultantes da deficiência de vitamina B₁₂ e folato

As anemias megaloblásticas dão origem a aparições morfológicas características: os glóbulos vermelhos presentes são macrócitos e neutrófilos hipersegmentados ([Cap. 26](#)). A eritropoese ineficaz é evidente, manifesta no soro pelo aumento da bilirrubina não conjugada e pela concentração reduzida de haptoglobina e com acentuado aumento na atividade do lactato desidrogenase (LDH). A megaloblastose aparece quando as drogas ou a deficiência de cobalamina ou folato interferem na síntese de DNA.

Metabolismo do folato

Folatos são um grupo de compostos derivados do ácido pteroilglutâmico ([Fig. 27.4](#)). Excelentes fontes dietéticas de folatos incluem vegetais de folhas verdes, fígado e nozes ([Tabela 27.1](#)).

Necessidade de folato. Uma dieta normal no mundo desenvolvido contém cerca de 250 µg de folatos por dia, mas menos de 1% deste está na forma de ácido fólico. Os principais folatos que ocorrem naturalmente são tetra-hidrofolatos (THF), 5-metiltetra-hidrofolato (5-metil THF) e 10-formiltetra-hidrofolato (10-formil THF), os quais são poliglutamatos. O folato total do corpo de um adulto é de 10 mg, proporcionando o armazenamento suficiente para 4 meses, dada a necessidade metabólica diária de 100 µg ([Tabela 27.1](#)).

Absorção de folato. A maioria do folato é absorvida no intestino delgado superior, onde a pteroilpoliglutamato hidrolase nas microvilosidades da mucosa hidrolisa os folatopoliglutamatos para a forma monoglutamato. Eles são, então, convertidos em 5-metil THF e transportados por um mecanismo transportador ativo mediado através dos eritrócitos para dentro do sangue portal.

No plasma, 1/3 do 5-metil THF é fracamente ligado à albumina, enquanto o restante não está ligado. Ele é tomado por transporte ativo nas células que estão se replicando. Aqui, os folatos exercem um papel vital atuando como coenzimas na transferência de um único grupo de carbono nas vias envolvidas na síntese de purinas, pirimidinas (para a síntese de DNA e RNA) e metionina (para reações fornecedoras de metil) ([Tabela 27.2](#)).

Causas da deficiência de folato

- Nutricional
- Má absorção: doenças do intestino delgado, doença celíaca, psilose tropical
- Utilização excessiva ou perda: gravidez, prematuridade, anemias hemolíticas, condições da pele, condições inflamatórias, hemodiálise
- Drogas antifolato: anticonvulsivantes, trimetoprima, metotrexato.

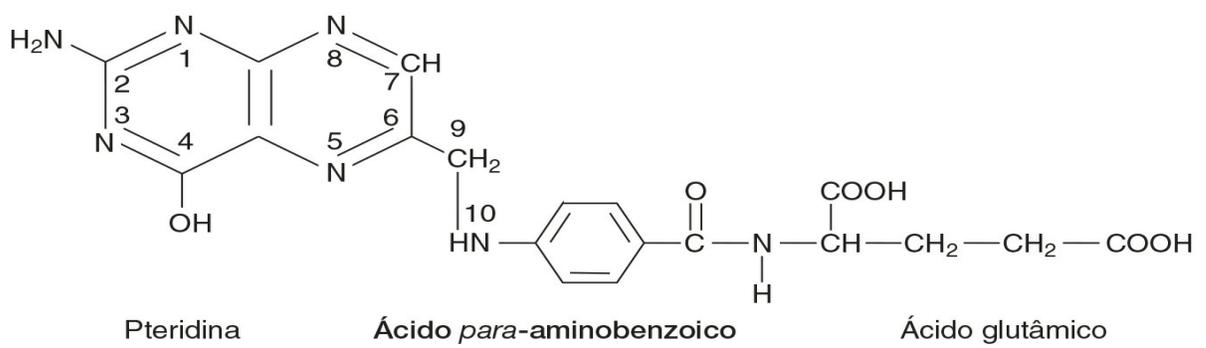
Características da deficiência de folato

A deficiência de folato é considerada a causa da anemia megaloblástica pela inibição da síntese de timidilato, necessário para a produção de DNA. Isso causa a anemia macrocítica com neutrófilos hipersegmentados e uma medula óssea megaloblástica. Isso pode estar associado à pancitopenia. Para mais detalhes sobre a morfologia, veja o [Capítulo 26](#).

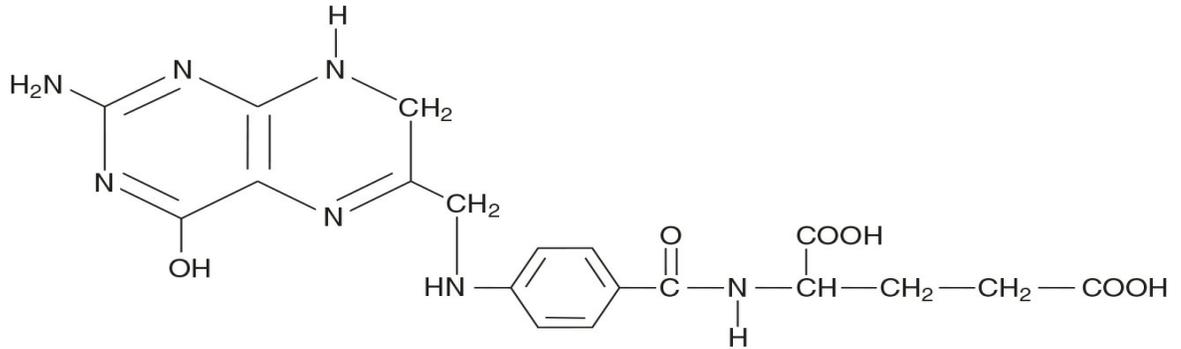
Determinação laboratorial do estado do folato

Ambas as concentrações de folato no soro e nos glóbulos vermelhos podem ser medidas por imunoenensaio. A concentração de folato no soro é afetada pela ingestão dietética recente e pode ser baixa após um curto período de dieta inadequada. Por outro lado, a concentração de folato no soro pode subir na deficiência de vitamina B₁₂ devido a um bloqueio na conversão do 5-metil THF, a principal forma circulante para THF.

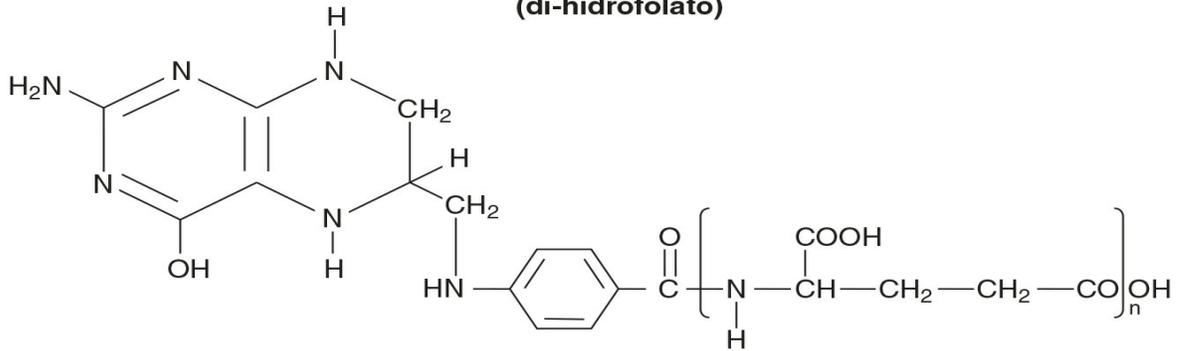
O folato dos glóbulos vermelhos pode ser o teste mais preciso do estado do folato no corpo, visto que sua concentração não é afetada pela dieta recente. No entanto, a concentração de folato nos glóbulos vermelhos é também reduzida na deficiência de vitamina B₁₂.



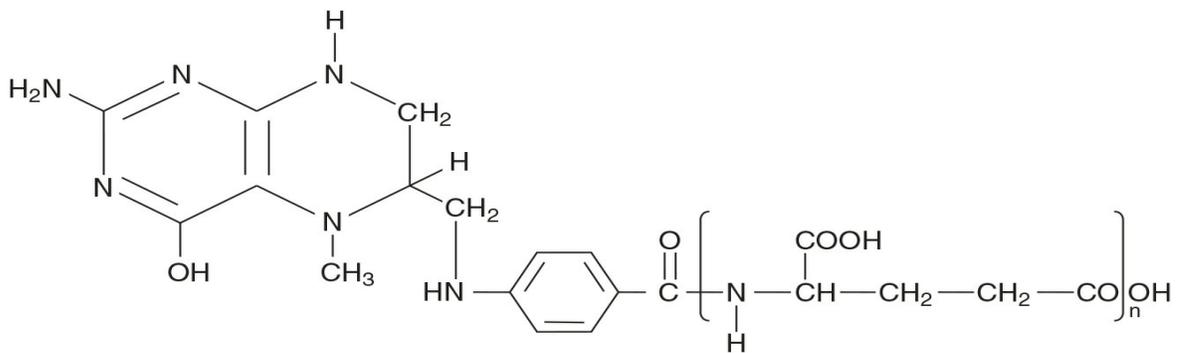
Ácido pteroil glutâmico



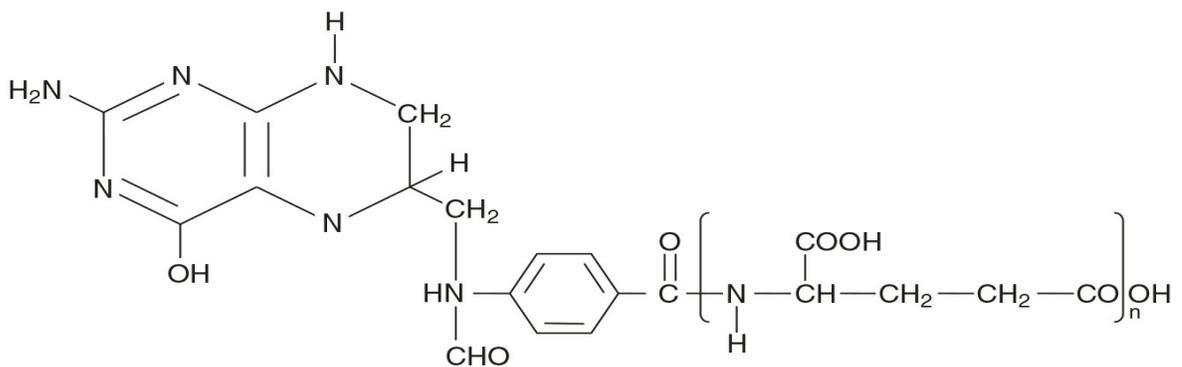
**Ácido di-hidropteroil glutâmico
(di-hidrofolato)**



**Ácido tetra-hidropteroil glutâmico
(tetra-hidrofolato)**



5-metil tetra-hidrofolato



10-formil tetra-hidrofolato

FIGURA 27.4 ■ Ácido pteroilglutâmico e derivados. Os átomos de nitrogênio nas posições 5 e 10 são os sítios envolvidos nas reações individuais de transferência de carbono. Tetra-hidrofolato e seus derivados 5-metil e 10-formil são mostrados como poliglutamatos.

Metabolismo da vitamina B₁₂

Estrutura da vitamina B₁₂. A molécula de vitamina B₁₂ (cobalamina) está centrada em um átomo de cobalto; esta é a única função conhecida do cobalto em humanos. O anel de corrina circundante é composto por quatro unidades pirrole de um modo semelhante às porfirinas (Fig. 27.5), com variações em duas substituições acima e abaixo do anel, dando origem às diferentes formas da vitamina. A vitamina B₁₂ está essencialmente contida dentro da mitocôndria, sob a forma de 5'-desoxiadenosil, em que ela desempenha um papel na conversão de L-metilmalonil-CoA em succinil-CoA. A outra forma principal, a metilcobalamina, é encontrada no citoplasma e no plasma, em que ela é um cofator para a conversão de homocisteína em metionina, uma parte essencial da via que cria um doador metil universal (Fig. 27.6).

Fontes de vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂ é sintetizada apenas por microrganismos, e a única fonte para humanos são os alimentos de origem animal. O fígado é a fonte mais rica de vitamina B₁₂, mas está presente em quase todos os produtos animais, incluindo o leite. Nenhuma fonte alimentar vegetal contém quantidades significantes de vitamina B₁₂, a menos que contaminadas por bactérias (Tabela 27.1).

Necessidades de vitamina B₁₂. Um adulto humano requer apenas 1 µg de vitamina B₁₂ por 24 horas e tem armazenamento de 2 a 3 mg. No entanto, a deficiência de vitamina B₁₂ pode levar de 3 a 4 anos para se desenvolver (Tabela 27.1).

Absorção de vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂ dietética está ligada a proteínas alimentares e deve ser liberada pelo ácido gástrico. As células parietais do estômago secretam o fator intrínseco de glicoproteína (IF), os quais combinam com a vitamina B₁₂ para formar um complexo, que resiste à digestão proteolítica. O complexo vitamina B₁₂-IF passa através do intestino delgado até se ligar à cubilina, um receptor de superfície nos enterócitos do íleo terminal, onde ele é internalizado. Os enterócitos do íleo têm capacidade limitada de absorver a vitamina B₁₂ devido ao número limitado de sítios receptores; aproximadamente metade da dose de 1 µg de vitamina B₁₂ será absorvida, a proporção cai acentuadamente em doses mais altas. Os enterócitos têm um período refratário de aproximadamente 6 horas antes que eles possam absorver qualquer vitamina B₁₂ a mais.

TABELA 27.2 As reações em que os derivados do ácido pteroilglutamato estão envolvidos

Derivado do folato envolvido como:	Reação
Doador único de carbono	
10-formil tetra-hidrofolato (THF)	Síntese de purina
5,10-metileno THF	Síntese de timina
5,10-metileno THF	Síntese de glicina a partir de CO ₂ e NH ₄
5-metil THF	Homocisteína → metionina
Receptor único de carbono	
THF (forma 5,10-metileno THF)	Serina → glicina
THF (forma 5-formimino THF)	Quebra de histidina

No enterócito, a vitamina B₁₂ é liberada e, após ligação ao transportador transcobalamina II β-globulina (TCII), é liberada no sangue. O complexo TCII-vitamina B₁₂ é denominado “holotranscobalamina”. A transcobalamina II facilmente libera a vitamina B₁₂ para a medula óssea e para outros tecidos e, por esta razão, a holotranscobalamina também é descrita como “B₁₂ ativa”. Outras transcobalaminas também existem; transcobalamina I e III derivam principalmente a partir de grânulos específicos encontrados em neutrófilos e ligam-se fortemente à vitamina B₁₂, em contraste com a TCII, e não a liberam para os tecidos. A deficiência de TCII congênita pode ocorrer; a criança afetada apresenta anemia megaloblástica algumas semanas após o nascimento.

Causa da deficiência de vitamina B₁₂

- Nutricional: é raro e ocorre apenas em vegetarianos bastante restritos.
- Má absorção: a causa mais comum da má absorção da vitamina B₁₂ é a condição autoimune, anemia perniciosa, na qual a atrofia gástrica secundária se desenvolve em um infiltrado inflamatório. Autoanticorpos para células parietais gástricas são vistos em 90% dos indivíduos com a condição e 50% desenvolvem autoanticorpos IF, que evitam tanto a formação do complexo vitamina B₁₂-IF (ligação dos anticorpos) quanto a subsequente ligação da vitamina B₁₂ na mucosa do

enterócito (bloqueio de anticorpos).

- Causas gástricas: gastrectomia total ou parcial.
- Causas intestinais: ressecção ileal e doenças do íleo terminal, tais como doença de Crohn ou psilose tropical, evitam a absorção de vitamina B₁₂. A deficiência também está associada à síndrome da alça cega intestinal (devido ao metabolismo da vitamina B₁₂ pelo supercrescimento de bactérias intestinais) e tênia de peixe (*Diphyllobothrium latum*), que liga a cobalamina, evitando sua absorção.
- Adquirida: exposição prolongada ao óxido nítrico oxida a metilcobalamina a um estado inativo e resulta na deficiência funcional de vitamina B₁₂. Isso tem sido visto em dentistas e anestesiologistas. A metformina pode estar associada à baixa concentração de vitamina B₁₂ sérica. O mecanismo exato para isso é desconhecido, mas tem sido postulado para ser causado pela metformina interferindo nos canais de cálcio dependentes responsáveis pela absorção ileal da vitamina.

Características da deficiência de vitamina B₁₂

A vitamina B₁₂ é uma coenzima na interconversão das diferentes formas de folato (Fig. 27.6), então sua deficiência resulta na anemia megaloblástica idêntica àquela vista na deficiência de folato. A deficiência também pode resultar em sintomas neurológicos (p. ex., neuropatia periférica, disfunção da coluna posterior da medula espinal e, às vezes, doenças psicóticas e demência). O mecanismo preciso para isso ainda não foi esclarecido, mas pode estar relacionado com o prejuízo na conversão de homocisteína para metionina, resultando em disponibilidade reduzida de S-adenosilmetionina, prejudicando a síntese de esfingomielina ou o acúmulo de metabólito tóxico de homocisteína, S-adenosilhomocisteína.

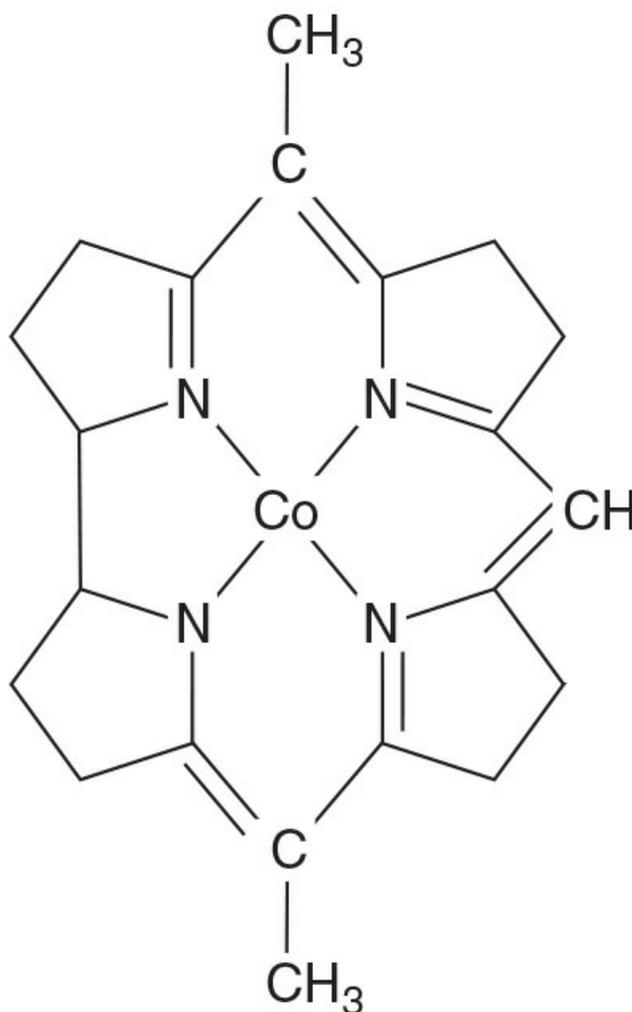


FIGURA 27.5 ■ O anel corrina em torno de um átomo de cobalto que forma o núcleo da cobalamina. Os outros dois ligantes para cobalto (acima e abaixo do plano do anel de corrina), e os substituintes nas unidades de pirrole, não estão mostrados.

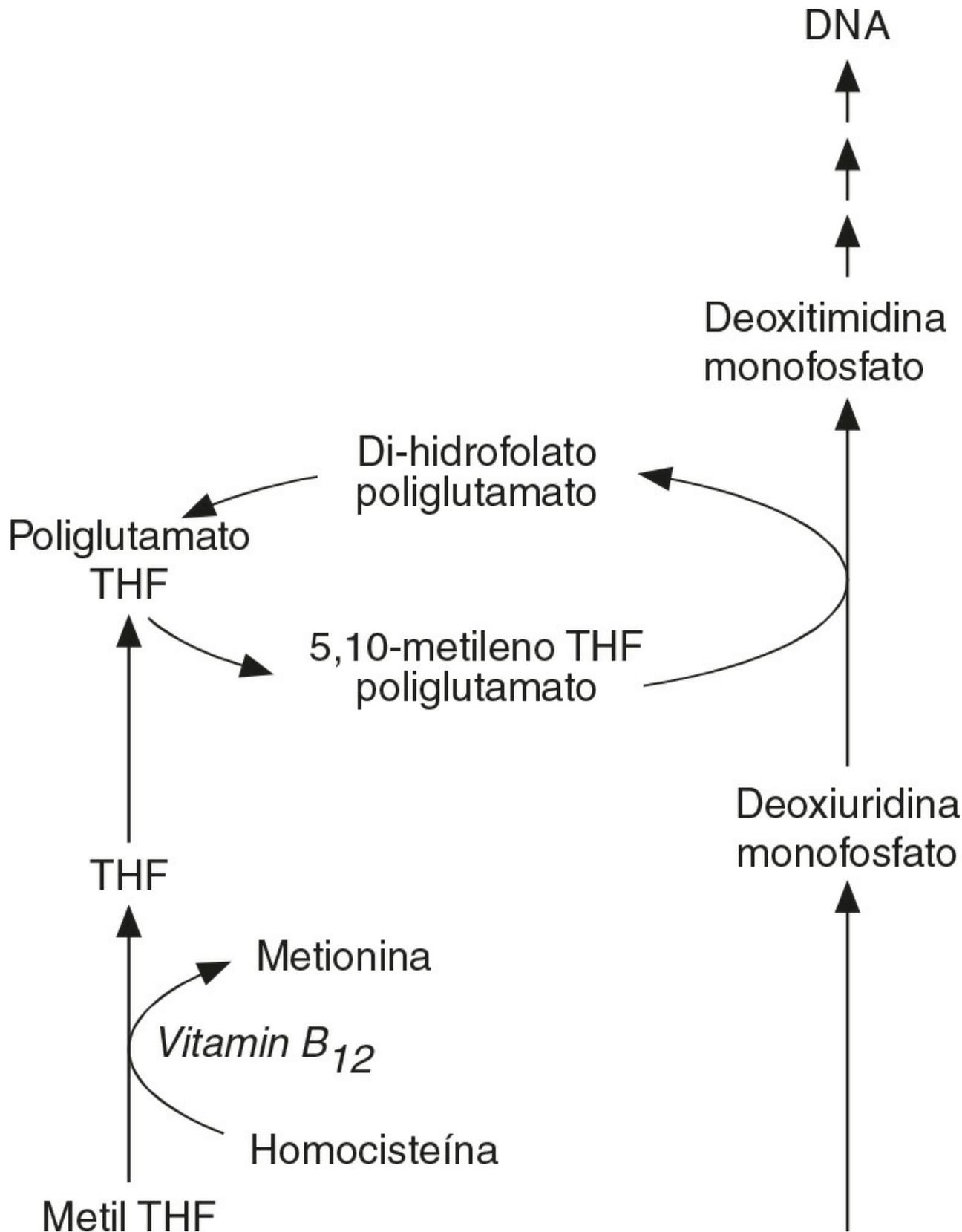


FIGURA 27.6 ■ A ligação entre a deficiência de folato e vitamina B₁₂ na anemia megaloblástica. 5,10-metileno tetra-hidrofolato poliglutamato é necessário para um passo na taxa limitante na síntese de DNA: a conversão de deoxiuridina monofosfato para deoxitimidina monofosfato. A vitamina B₁₂ é necessária em uma das reações convertendo a forma de folato circulante principal, 5-metil THF para 5,10-metileno THF.

Determinação laboratorial do estado da vitamina B₁₂

Vitamina B₁₂ sérica. Esta é normalmente medida por imunensaio automatizado. As concentrações normais são de 160 a 1.000 ng/L. Uma baixa concentração não é específica para a deficiência de vitamina B₁₂ e pode ser encontrada em 1/3 dos pacientes com deficiência de folato e em gravidez normal. A medição de holotranscobalamina (TCII – ligada à vitamina B₁₂, ou “B₁₂ ativa”) pode ser um indicador mais sensível da deficiência de vitamina B₁₂ fisiologicamente relevante.

Metilmalonato e homocisteína sérica. A deficiência de vitamina B₁₂ resulta na elevação das concentrações de metilmalonato e homocisteína. (Fig. 27.6), No entanto, as concentrações de ambos os compostos oscilam e podem ser aumentadas na insuficiência renal, tabagismo e (em ocasiões individuais) em até 30% dos voluntários normais, tornando difícil a definição de um nível de corte específico.

Teste de supressão de deoxiuridina. A conversão da oxiuridina monofosfato (dUMP) em deoxiuridina monofosfato (dTMP) durante a síntese de DNA ocorre pela transferência do grupo metil, facilitada tanto pela vitamina B₁₂ quanto pelo folato. A outra fonte do dTMP é via fosforilação da deoxiuridina, catalisada pela timidina quinase, a qual é sujeita à inibição de *feedback* pelo seu produto, dTMP. A medula normal, pré-incubada com dUMP, converte com sucesso o dUMP em dTMP e incorpora menos a subseqüente adição da timidina tritiada no DNA. Se a medula for deficiente de vitamina B₁₂ ou folato, a transferência do grupo metil é reduzida, de modo que as células têm maior capacidade de incorporação de timidina tritiada no DNA após pré-incubação com dUMP.

Testes de anticorpos. Testes para a presença de anticorpos para células parietais gástricas são positivos em 90% dos pacientes com anemia perniciosa; no entanto, este teste não é específico, uma vez que também é positivo em aproximadamente 15% dos idosos saudáveis. A presença de anticorpos IF é mais específica, mas é encontrada em apenas 50% dos pacientes com anemia perniciosa.

Teste de Schilling. Este teste, que mede a reabsorção urinária da vitamina B₁₂ radiomarcada após uma dose oral de vitamina, é agora desatualizado.

Anemias devido à redução na produção de glóbulos vermelhos: causas herdadas

Distúrbios da síntese de hemoglobina herdados, como anemia falciforme, resultam em eritropoese ineficaz e anemia microcítica. Estes distúrbios são apresentados no [Capítulo 29](#).

Outros distúrbios da produção de glóbulos vermelhos herdados são raros e geralmente estão presentes na infância. A anemia de Fanconi é uma doença recessiva autossômica herdada de um grupo de proteínas de reparo de DNA. Os pacientes têm várias deformidades somáticas, uma pancitopenia e o risco aumentado de malignidades sólidas e hematológicas. A síndrome de Diamond-Blackfan está associada a uma anemia secundária a uma reticulocitopenia e apresenta maior risco de leucemia mieloide aguda.

Anemias associadas à redução na produção de glóbulos vermelhos: causas adquiridas

Anemia de doença crônica

Doenças crônicas estão frequentemente associadas a uma elevação de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α e IL-6. Tais citocinas são potentes indutores de hepcidina, que atua para inibir a absorção de ferro no intestino e a liberação de ferro a partir dos macrófagos. No entanto, estudos envolvendo o ferro em doenças crônicas revelam baixa capacidade de ligação do ferro e do ferro sérico com a ferritina aumentada. A anemia de doenças crônicas costuma ser normocítica, mas é microcítica em aproximadamente 20% dos casos.

Anemia aplásica

A falência das células-tronco pode ser causada por toxinas que afetam a produção celular. Isso pode depender da toxicidade previsível da dose, assim como após a exposição a doses elevadas de irradiação, medicamentos citotóxicos e benzeno. Raramente a aplasia ocorre como uma reação idiossincrática a drogas, tais como anti-inflamatórios não esteroideais e cloranfenicol, ou como uma reação a vírus como hepatite, que é provavelmente imune mediata. Isso é, às vezes, associado a um defeito adquirido na glicosilfosfatidilinositol (GPI), que desempenha importante papel na ligação de antígenos da superfície celular, protegendo as células da destruição prematura. Essa doença rara é chamada hemoglobinúria paroxística noturna (PNH) (p. 540).

Mielodisplasia

As síndromes mielodisplásicas são um grupo heterogêneo de distúrbios onde há uma hemopoese ineficaz, resultando em citopenia de multilinhagem progressiva e um aumento na tendência de transformar em leucemia aguda. A incidência dessas condições aumenta com a idade, estabelecendo-se geralmente na sétima década.

Infiltração maligna da medula óssea

A infiltração da medula causa perda de tecidos hemopoéticos normais. Isso dá origem à característica leucoeritoblástica sobre uma camada de sangue. Os glóbulos brancos imaturos, as células vermelhas nucleadas e as células vermelhas em formato de lágrimas aparecem e a contagem de plaquetas cai. A anemia leucoeritoblástica é uma característica encontrada quando a malignidade tem metástase na medula. Isso também ocorre na mielofibrose, na qual existe aumento nas fibras reticulares na medula óssea e esfingomegalia.

ANEMIAS ASSOCIADAS A AUMENTO NA PERDA DOS GLÓBULOS VERMELHOS

Sangramento

O sangramento agudo, a partir de qualquer fonte, resulta na reticulocitose e, no entanto, a anemia pode ser normocítica ou até mesmo macrocítica se a contagem de reticulócitos for alta, uma vez que estas células são maiores que os glóbulos vermelhos maduros. Com o tempo, os estoques de ferro diminuem e uma anemia microcítica se desenvolve.

Hemólise

A hemólise pode ser definida como uma destruição prematura dos glóbulos vermelhos; isto é, uma redução do seu tempo de vida normal de aproximadamente 120 dias. A destruição dos glóbulos vermelhos pode ser afetada pelos macrófagos no sistema reticuloendotelial (p. ex., no baço, fígado e medula óssea); tal destruição é dita para ser *extravascular*. Esta destruição também pode ocorrer na circulação; por exemplo, hemólise *intravascular*. Frequentemente, existe uma combinação de ambos os mecanismos. Em geral, a medula óssea responde à anemia pelo aumento na produção de glóbulos vermelhos, e onde esta equilibra a perda de glóbulos vermelhos não é dito ser um estado hemolítico compensado. Se a taxa de destruição exceder a capacidade de aumento compensatório da medula na eritropoese, uma anemia hemolítica se desenvolve.

No entanto, as anemias hemolíticas são geralmente caracterizadas por uma tríade de características patológicas:

- Destruição aumentada dos glóbulos vermelhos, resultando em *anemia*
- Produção aumentada dos glóbulos vermelhos, resultando em *reticulocitose*
- Catabolismo de hemoglobina aumentado, resultando em *icterícia*

Características laboratoriais da hemólise

Na hemólise extracelular, a porção heme liberada da hemoglobina, como consequência do aumento da destruição dos glóbulos vermelhos, é quebrada em protoporfirina, com a liberação de ferro, o qual entra no plasma e se liga à transferrina, aumentando sua saturação. A protoporfirina é metabolizada a monóxido de carbono e biliverdina, que é subsequentemente reduzida ainda mais à bilirrubina. O aumento da concentração plasmática de bilirrubina não conjugada a 50 $\mu\text{mol/L}$ resulta em icterícia. Como a bilirrubina não conjugada está ligada à albumina, ela não é excretada na urina, mas existe aumento na excreção urinária do produto final metabólico, urobilinogênio (Cap. 13).

Em contraste, na hemólise intravascular, existe liberação de hemoglobina no plasma (hemoglobinemia) e, quando o limite renal para hemoglobina é excedido, a hemoglobina é excretada na urina (hemoglobinúria). Algumas das hemoglobinas no filtrado glomerular são reabsorvidas e degradadas pelas células proximais tubulares, com o ferro liberado sendo depositado como hemosiderina. Como as células tubulares descamam, a presença de hemosiderina férrica intracelular pode ser detectada no sedimento urinário pela reação de Perls, a qual é positiva por mais de 6 semanas após o episódio de hemólise intravascular. A perda de ferro pode ser suficientemente boa para resultar em anemia por deficiência de ferro evidente, em contraste com o acúmulo de ferro visto na hemólise extracelular.

A hemoglobina livre no plasma rapidamente se dissocia da sua estrutura tetramérica para a unidade dimérica que consiste em uma subunidade α e β . A cadeia de hemoglobina α se liga rapidamente às cadeias β de haptoglobina, uma glicoproteína produzida pelo fígado. O complexo hemoglobina-haptoglobina é rapidamente eliminado pelo sistema reticuloendotelial. Em estados hemolíticos crônicos, há aumento na remoção de haptoglobina a uma taxa que excede a capacidade de síntese do fígado, resultando em baixas ou indetectáveis concentrações plasmáticas de haptoglobina. O retorno a uma concentração normal demora cerca de 1 semana após a cessação do processo hemolítico.

Qualquer heme resultante da hemólise, que esteja livre no plasma, forma complexos com hemopexina ou albumina. O complexo heme-hemopexina é captado e metabolizado pelo fígado, resultando na diminuição da concentração plasmática de hemopexina. O complexo heme-albumina pode ser oxidado à meta-hemoalbumina, que tem um espectro de absorção característico e dá coloração acastanhada ao plasma do paciente. Lesões renais agudas são muitas vezes observadas em hemólise intravascular. Estudos têm revelado que o heme é diretamente tóxico às células tubulares renais e podem formar aglomerados com a proteína Tamm-Horsfall. A mitocôndria das células renais parece particularmente suscetível a danos

causados pelo heme, com prejuízos no consumo de oxigênio mitocondrial e autofagocitose. Os rins se protegem durante a hemólise intravascular através da indução da produção de hemooxigenase-1 e de ferritina, que agem para degradar o heme e ligar-se a qualquer ferro livre resultante, respectivamente (Fig. 27.7).

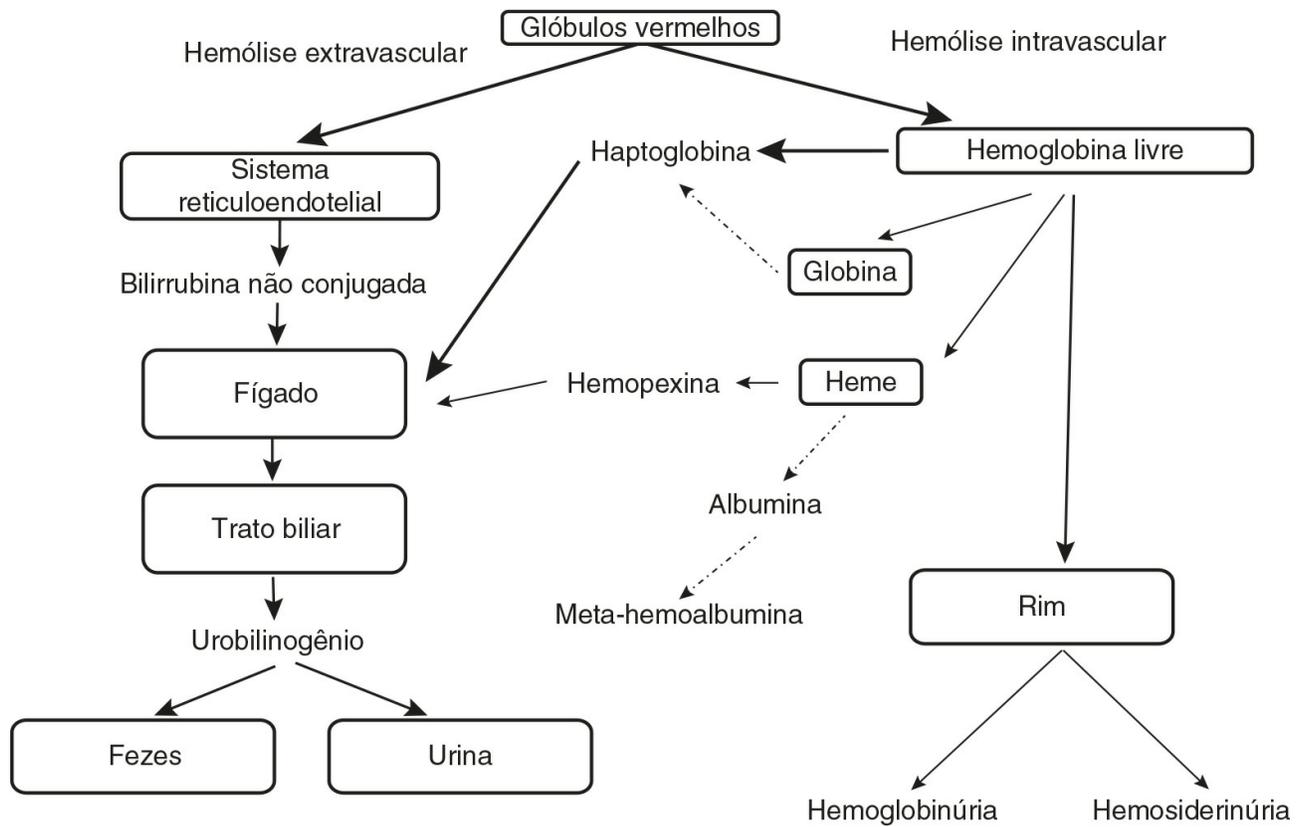


FIGURA 27.7 ■ A via de metabolismo da hemoglobina nas anemias hemolíticas. A hemoglobina é liberada a partir da ruptura dos glóbulos vermelhos e fica ligada à haptoglobina. Qualquer heme livre liga-se à hemopexina. Ambas as proteínas limpadoras são tomadas por macrófagos no sistema reticuloendotelial. Quando essas proteínas plasmáticas são consumidas, a heme pode estar livre no plasma ou ligada à albumina.

Causas das anemias hemolíticas

Os distúrbios que causam hemólise formam um grupo diverso. Alguns deles são muito comuns (p. ex., anemia falciforme e talassemia), que afetam milhões no mundo todo, enquanto algumas são muito raras (p. ex., deficiência de aldolase), com apenas algumas famílias relatadas na literatura no mundo todo. As características clínicas são igualmente diversas, variando de pequena ou nenhuma hemólise clinicamente evidente como, por exemplo, com eliptocitose hereditária, a hemólise intravascular aguda com risco de vida associada à malária *Plasmodium falciparum* (febre de Blackwater). Outras manifestações clínicas da hemólise podem complicar ainda mais a situação; por exemplo, a anemia falciforme está associada a episódios vaso-oclusivos que podem resultar em problemas de risco de vida, tais como crises pulmonares; enquanto algumas das deficiências herdadas de enzimas, tais como a triose fosfato isomerase e a fosfoglicerato-quinase, estão associadas a doenças neurológicas graves.

A classificação dos distúrbios hemolíticos com base no local da hemólise deveria identificar muitas outras disfunções, causando apenas hemólise intravascular, como a vasta maioria está associada à hemólise predominantemente extravascular. Portanto, a melhor classificação dos distúrbios hemolíticos baseia-se no fato de a hemólise ser herdada ou adquirida, como está resumido no Quadro 27.1.

QUADRO 27.1

Classificação dos distúrbios hemolíticos

Congênita

Defeitos na membrana dos glóbulos vermelhos

- Esferocitose hereditária
- Eliptocitose hereditária
- Acantocitose na abetalipoproteinemia
- Estomatose hereditária
- Doença Rh_{nulo}

Defeito na enzima dos glóbulos vermelhos

- Distúrbios da via pentose fosfato e enzimas relacionadas com o metabolismo de glutatona
 - Glicose-6-fosfato desidrogenase
 - Glutamilcisteína sintetase
 - Glutaciona sintetase
 - Glutaciona redutase
- Distúrbios da glicose anaeróbica
 - Piruvato quinase
 - Hexoquinase
 - Fosfoglicose isomerase
 - Fosfofrutoquinase
 - Triose fosfato isomerase
 - Fosfoglicerato quinase
- Distúrbios do metabolismo de nucleótídeos
 - Deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase
 - Hiperatividade da adenosina deaminase
 - Deficiência de adenosina trifosfatase
 - Deficiência de adenilato quinase

Hemoglobinopatias

- Síntese da cadeia de globina; por exemplo, talassemias
- Estrutura da cadeia de globina

Adquirida

Anemias hemolíticas imunes

- Transusão sanguínea incompatível
- Doença hemolítica do recém-nascido
- Autoimune (anticorpo reagente ao calor)
 - Idiopática
 - Infecção; por exemplo, *Mycoplasma pneumoniae*
 - Distúrbios linfoproliferativos
 - Outros distúrbios malignos
 - Estados de imunodeficiência
 - Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças autoimunes
 - Fármacos
- Autoimune (anticorpo reagente ao frio)
 - Doença hemaglutinina fria (idiopática ou secundária)
 - Hemoglobinúria paroxística fria

Anemia hemolítica não imune

- Infecções
 - Protozoário; por exemplo, malária, toxoplasmose, leishmaniose
 - Bactéria; por exemplo, infecção clostridial, bartonelose
- Distúrbios traumáticos e microangiofáticos
 - Válvulas cardíacas prostéticas
 - Síndrome hemolítica urêmica
 - Púrpura trombocitopênica trombótica
 - Coagulação intravascular disseminada
 - Hipertensão, incluindo hipertensão associada à gravidez
 - Marcha hemoglobinúria
 - Lesão térmica
- Agentes químicos
 - Drogas oxidantes ([Tabela 27.3](#))
 - Agentes não oxidantes; por exemplo, água, cobre
 - Venenos
- Distúrbios na membrana dos glóbulos vermelhos
 - Deficiência de vitamina E em recém-nascidos
 - Anemia na doença hepática crônica
 - Hemoglobinúria paroxística noturna

Anemia hemolítica herdada

É conveniente considerar os defeitos dos glóbulos vermelhos herdados sob três títulos: defeitos de membrana, defeitos de enzimas e hemoglobinopatias. As hemoglobinopatias são consideradas no [Capítulo 29](#).

Defeitos na membrana

A anemia hemolítica mais comum causada por defeito na membrana é a esferocitose hereditária. Essa é normalmente herdada de maneira autossômica dominante, resultando em hemólises de gravidade variável; a maioria dos pacientes tem anemia leve, embora a hemólise grave em icterícia neonatal tenha sido relatada. Isso é caracterizado por esferócitos, células osmoticamente

frágeis e, em muitos casos, é causado por um defeito no complexo anquirina-espectrina, embora defeitos em outras proteínas de membrana possam também causar tal condição. A hemólise extravascular ocorre predominantemente no baço em razão da pouca deformabilidade das células. Esplenectomia, às vezes, é considerada em pacientes como uma prolongação da vida útil dos glóbulos vermelhos, resultando no melhoramento das características clínicas.

A eliptocitose hereditária é o distúrbio mais heterogêneo caracterizado pelo formato elíptico em grande número dos glóbulos vermelhos no sangue periférico. Isso é causado por defeitos nos tetrâmeros de espectrina (p. 528). Existe um aumento na incidência no Oeste da África, possivelmente devido à proteção contra infecções por *Plasmodium falciparum*; estudos *in vitro* têm demonstrado uma redução na habilidade deste organismo em parasitar os glóbulos vermelhos com o defeito visto na eliptocitose hereditária.

A estomatocitose hereditária (HS) é rara e está associada ao surgimento de glóbulos vermelhos *mouth like* na camada sanguínea. Essas células estão abertas a cátions: daí a condição associada à pseudo-hipercalcemia. A esplenectomia deve ser evitada devido ao risco de trombose nesses indivíduos. A variante denominada HS desidratada, ou xerocitose hereditária, pode ser associada à ascite perinatal, que se resolve espontaneamente durante o primeiro ano de vida.

Defeitos de enzima

Este pode ser agrupado sob três títulos:

- Distúrbios da via pentose fosfato e enzimas relacionadas com o metabolismo de glutatona relacionadas
- Distúrbios de glicólise anaeróbica
- Distúrbios do metabolismos de nucleotídeo.

Distúrbios da via pentose fosfato e enzimas relacionadas com o metabolismo de glutatona. A pentose fosfato fornece o poder redutor dos glóbulos vermelhos na forma de NADPH, que mantém a glutatona na forma reduzida (GSH) através da via glutatona intimamente ligados. A GSH protege os glóbulos vermelhos contra danos oxidativos; suprimentos inadequados resultam em peroxidação da membrana dos glóbulos vermelhos, desnaturação da hemoglobina e sua precipitação como corpos de Heinz, resultando na redução da deformabilidade celular e hemólise intravascular.

O distúrbio mais comum da via da pentose fosfato é um defeito na enzima glucose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), afetando 400 milhões de pessoas em todo o mundo. O gene para a enzima está localizado no cromossomo X. O tipo selvagem é *G6PD(B)*. Mais de 300 variantes têm sido descritas com diferenças na atividade enzimática máxima e/ou na expressão gênica. A mais conhecida delas afeta as pessoas de origem africana, *G6PD(A-)*, ou dos países mediterrâneos, *G6PD(Med)*. Muitos indivíduos com deficiência da G6PD são assintomáticos, mas estão sujeitos a apresentar crises hemolíticas agudas sob estresse oxidativo a partir de certas drogas (Tabela 27.3), ingestão de grãos de fava ou infecção aguda. O favismo tem sido descrito em países mediterrâneos desde os tempos clássicos.

TABELA 27.3 Medicamentos e produtos químicos associados à hemólise significativa em indivíduos com deficiência de G6PD

Drogas	Associação estabelecida	Associação possível	Associação duvidosa
Antimalárias	Primaquina Pamaquina Pentaquina	Cloroquina	Quinacrina Quinina
Sulfonamidas	Sulfanilamide Sulfacetamide Sulfapiridina Sulfametoxazol	Sulfametoxipiridazina Sulfadimidina	Sulfoxona Sulfadiazina Sulfamerazina Sulfisoxazol
Sulfonas	Tiazolesulfona Diaminodifenilsulfona (dapsona)		
Nitrofuranos	Nitrofurantoína		
Analgésicos antipiréticos	Acetanilida		Aminopirina Paracetamol (acetaminofeno) Fenacetina Aspirina
Outros	Ácido nalidíxico Naftalina Niridazol Fenil-hidrazina Azul de toluidina Trinitrotolueno (TNT) Cloreto de metiltionina Fenazopiridina	Cloranfenicol Análogos da vitamina K	4-ácido aminosalicílico (PAS) L-DOPA Vitamina C Dimercaprol Doxorrubicina Probenecida

A causa da hemólise é a falha na produção suficiente de GSH para proteger a membrana dos glóbulos vermelhos do estresse oxidativo. A glicose 6-fosfato desidrogenase é a primeira e mais importante enzima da via da pentose fosfato que gera o NADPH necessário para a redução da glutatona. O fluxo *in vivo* normal usa apenas uma pequena porcentagem da capacidade enzimática máxima. Isso explica por que as variantes G6PD com baixa atividade residual são compatíveis com a função quase normal dos glóbulos vermelhos. Apenas sob estresse oxidativo a capacidade protetora é sobrecarregada, levando a uma hemólise extravascular predominantemente.

Em um número relativamente pequeno de casos esporádicos, a variante G6PD é funcionalmente tão anormal que ocorre uma hemólise extravascular crônica mesmo sem qualquer estresse oxidativo adicional.

Distúrbios da glicólise aneróbica. Deficiências das enzimas glicolíticas hexoquinase (HK), fosfoglicose isomerase (PGI), fosfofructoquinase (PFK), aldolase (ALD), fosfato triose isomerase, fosfoglicerato quinase (PGK), enolase e piruvato quinase (PK) têm sido relatadas em associação à anemia hemolítica crônica. Quase todos os casos relatados são herdados de modo autossômico recessivo, exceto para a deficiência de PGK, que é X-ligado. Todos são relativamente raros; o mais comum neste grupo é a deficiência de PK, que tem a prevalência de ~1:20.000.

Uma vez que a via glicolítica está envolvida principalmente com a geração de ATP, foi proposto que o defeito patogênico primário é a baixa concentração de ATP nos glóbulos vermelhos, causando rigidez dos eritrócitos. No entanto, a redução esperada na concentração de ATP não é um achado constante. Isso pode ser particularmente explicado pelo aumento presente no número de reticulócitos, os quais têm alta concentração de ATP, e/ou a destruição preferencial dos glóbulos vermelhos mais afetados metabolicamente, dando uma perspectiva distorcida da concentração de ATP no momento da investigação. É provável, no entanto, que uma série de diferentes fatores contribua para o processo hemolítico dependendo de várias anormalidades metabólicas resultantes da deficiência de enzimas.

Distúrbios no metabolismo de nucleotídeos. As anormalidades mais importantes do metabolismo de nucleotídeos que estão claramente associadas à anemia hemolítica crônica são a deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase (P5N) e a hiperatividade da adenosina desaminase (ADA).

Os mecanismos da hemólise nessas condições ainda não foram estabelecidos, embora algumas hipóteses interessantes tenham sido propostas como explicações lógicas dos achados bioquímicos. Em pacientes homocigotos para deficiência de P5N, há um acúmulo de nucleotídeos pirimidina nos glóbulos vermelhos. Isso poderia afetar o metabolismo das células pela competição com nucleotídeos adenina, que são cofatores normais de uma série de reações enzimáticas importantes, e pela interferência com a função da via da pentose fosfato.

Em alguns casos de hiperatividade da ADA, há baixa concentração de ATP nos glóbulos vermelhos. Isso levou à hipótese de que esta baixa concentração de ATP leva à depleção de adenosina através de uma desaminação irreversível; então, a adenosina é insuficiente para repor as perdas normais do *pool* de nucleotídeo adenina através da via de recuperação da adenosina quinase.

Anemias hemolíticas adquiridas

As anemias hemolíticas adquiridas podem ser divididas em dois grupos principais:

- Anemias hemolíticas imunes, em que a produção de anticorpos medeia a destruição de glóbulos vermelhos
- Anemias hemolíticas não imunes, as quais são de causas diversas.

Anemias hemolíticas imunes

Esta pode ser causada por autoanticorpos produzidos contra epítopos na superfície dos glóbulos vermelhos de pacientes normais ou pelo desenvolvimento de aloanticorpos, anticorpos produzidos pelo paciente contra antígenos externos introduzidos através de transfusões sanguíneas ou neoantígenos que desenvolvem em glóbulos vermelhos durante a hemólise induzida.

As anemias hemolíticas autoimunes são caracterizadas pelo teste positivo de Coombs, que detecta anticorpos, com ou sem complemento, ligados à superfície dos glóbulos vermelhos. Esses anticorpos são frequentemente direcionados contra o sistema de antígenos rhesus; eles podem ser de qualquer subclasse de imunoglobulina e apresentam diferentes atividades termais; isso explica o termo anticorpos atuantes quente e frio. A hemólise resultante é, em geral, de natureza extravascular devido à habilidade do autoanticorpo em fixar completamente, possibilitando a opsonização e subsequente recaptura pelos macrófagos do baço e do fígado. No entanto, alguns anticorpos produzidos são capazes de ativar a via complementar através da lise celular, resultando em uma hemólise intravascular grave.

Anemias hemolíticas autoimunes podem ocorrer sem uma causa óbvia subjacente (anemia hemolítica autoimune primária), ou pode ser secundária a outras condições, tais como linfoma, leucemia linfocítica crônica e doenças autoimunes, incluindo

lúpus sistêmico eritematoso e artrites reumatóides.

Anemias hemolíticas não imunes

As principais causas da hemólise não imune são infecções, distúrbios traumáticos e microangiopáticos, agentes químicos e físicos e distúrbios adquiridos da membrana dos glóbulos vermelhos.

Infecções. A infecção mais importante associada à anemia hemolítica é a do *Plasmodium falciparum*, o qual tanto a hemólise extravascular, a partir da destruição dos eritrócitos parasitados no sistema reticuloendotelial, quanto a hemólise intravascular, quando os parasitas quebram as células, estão presentes. Raramente esta última pode ser extrema o suficiente para produzir a imagem dramática conhecida como febre Blackwater, com hemólise intravascular grave associada a uma alta porcentagem de eritrócitos parasitados, hemoglobinúria e danos renais agudos.

Outras infecções por protozoários e bactérias que podem estar associadas à hemólise estão listadas no quadro 27.1.

Distúrbios traumáticos e microangiopáticos. O mecanismo mais comum nessas condições é o contato entre os glóbulos vermelhos e uma superfície anormal na circulação. As próteses de válvulas cardíacas e reparos de correção intracardiaca têm sido associados à anemia hemolítica, que é intravascular, mas branda na maioria dos casos.

A anemia hemolítica microangiopática é um termo usado para descrever a variedade de condições nas quais existe um aumento na deposição de fibrinas na microcirculação. Isso resulta em um aumento da fragmentação de glóbulos vermelhos, seja diretamente, por danos aos glóbulos vermelhos pela rede de fibrinas, seja indiretamente, pelo estresse imposto por outras células que forçam as células presas em cadeias de fibrina. O resultado final é a hemólise intravascular. Tais condições incluem a síndrome hemolítica urêmica, que é vista principalmente na infância e na qual a insuficiência renal é uma característica proeminente, e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), que está associado ao quinteto de diagnóstico de vários sinais neurológicos, fragmentação de glóbulos vermelhos, trombocitopenia púrpura e insuficiência renal. Na anemia hemolítica associada à hipertensão (incluindo a hipertensão associada à gravidez), existe uma pequena deposição de fibrina e está postulado que há aumento na fragmentação de glóbulos vermelhos presos à superfície endotelial como um resultado do estresse compartilhado do fluxo de sangue arterial. A hemoglobinúria de marcha é uma condição rara e benigna em que há destruição dos glóbulos vermelhos nos pés causadas por trauma mecânico de caminhar ou correr por longas distâncias.

Distúrbios adquiridos da membrana dos glóbulos vermelhos. A hemoglobinúria paroxística noturna (PNH) é um distúrbio raro adquirido na membrana de glóbulos vermelhos. Ela está associada a uma mutação somática adquirida no gene *PIGA* do cromossomo X. Este gene codifica a subunidade A do complexo enzimático fosfatidilinositol N-acetil-aminiltransferase (PIGA), que exerce um papel importante na biossíntese das âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Esta é responsável pelo ataque de um grande número de antígenos na superfície da membrana celular, incluindo proteínas que protegem a membrana celular de ataques mediados pelo complemento. Assim, a deficiência de âncoras de GPI torna os glóbulos vermelhos sensíveis para complementar a lise celular mediada e a hemólise intravascular contínua. A condição está associada à tríade clínica da hemólise intravascular, insuficiência de medula óssea e trombose.

A síndrome de Zieve é um distúrbio comum presente em alcoolistas, nos quais a hemólise intravascular é possivelmente uma consequência das alterações na composição lipídica da membrana celular. A deficiência de vitamina E em recém-nascidos resulta na perda do efeito antioxidante protetor desta vitamina e acontece a hemólise oxidativa.

DIAGNÓSTICO DA HEMÓLISE

A busca de evidências que suportam a presença e a causa da hemólise pode ser considerada em termos de evidência clínica e de resultados dos exames laboratoriais.

Evidência clínica

O histórico clínico deve prestar especial atenção para o aparecimento da icterícia e para quaisquer fatores precipitantes. A cor da urina pode sugerir a presença de hemoglobinúria, sugerindo a hemólise intravascular. A anemia é muitas vezes assintomática, ou por causa de seu grau leve ou por causa de sua cronicidade. No entanto, a anemia sintomática grave é provável que seja de início recente e sugere uma etiologia adquirida. O histórico médico geral, incluindo a cirurgia anterior, é importante, mas uma atenção especial deve ser dada para viagens, história de drogas e exposição a produtos químicos no trabalho ou lazer.

O histórico familiar pode ajudar a estabelecer um padrão de herança. A maioria das famílias com anemias hemolíticas não esferocíticas congênicas causadas por enzimopatias mostrou uma transmissão autossômica recessiva, enquanto a maioria das anemias não esferocíticas com hemoglobina instável ou defeitos na membrana dos glóbulos vermelhos mostra um padrão

autossômico dominante. As exceções mais importantes são as deficiências de G6PD e PGK ligadas ao X. Nestas, os indivíduos afetados são homens hemizigotos ou, muito raramente, mulheres homozigotas. A grande maioria das mulheres é heterozigota clinicamente não afetada e difícil de detectar.

Exames físicos geralmente fornecem informações adicionais. Na talassemia principal, protuberância frontal e proeminência dos maxilares produzem uma característica facial aparente (p. 564). A esplenomegalia é muitas vezes uma descoberta importante, particularmente nas anemias hemolíticas congênitas.

Investigações laboratoriais

Estas devem ser dirigidas a responder a duas perguntas básicas: existe alguma hemólise e, em caso afirmativo, qual é o mecanismo e a causa?

Investigações laboratoriais para a presença de hemólise

Morfologia dos glóbulos vermelhos. Na anemia hemolítica, existe um grau variado de anemia acompanhado pela reticulocitose. A causa subjacente da hemólise pode ser sugerida pela presença de anormalidades morfológicas específicas (**Cap. 26**); por exemplo, esferócitos em ambas, esferocitose hereditária e anemia hemolítica autoimune, e fragmentação de glóbulos vermelhos em anemia hemolítica microangiopática. Corpos de Heinz, que são compostos por hemoglobina desnaturada, são vistos em G6PD e algumas hemoglobinas instáveis, formadas após exposição a drogas e produtos químicos oxidantes, são reveladas utilizando o corante violeta de cristal supravital. Inclusões de hemoglobina H (observados na talassemia α) podem ser demonstradas utilizando azul cresil brilhante. Basófilos puntiformes excessivos, indicando a presença de RNA não degradado, sugerem um bloqueio no catabolismo de RNA durante a maturação de reticulócitos e são um achado constante na deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase.

Bilirrubina total e não conjugada. A desagregação do heme resulta na libertação de bilirrubina não conjugada hidrofóbica, que é transportada ligada à albumina para o fígado, onde é conjugada. Portanto, a hemólise resulta em um aumento na concentração de bilirrubina não conjugada no plasma.

Haptoglobina. Qualquer hemoglobina livre liberada a partir da desagregação do complexo de glóbulos vermelhos com haptoglobina é depois eliminada pelo sistema reticuloendotelial. Uma diminuição na concentração da haptoglobina no plasma ocorre quando a hemoglobina diária é duplicada, independentemente de ser hemólise intravascular ou extravascular. A haptoglobina é mais rapidamente consumida na hemólise intravascular. No entanto, a haptoglobunemia congênita é encontrada em 2% da população caucasiana e as concentrações também podem ser reduzidas na anemia megaloblástica (por causa da eritropoese ineficaz) e em doenças do fígado. A haptoglobina é uma proteína de fase aguda, a sua concentração cresce em muitas condições inflamatórias, na gravidez e durante o uso de contraceptivos orais e corticosteroides. Nessas circunstâncias, uma concentração normal de haptoglobina não exclui a hemólise.

Hemopexina. A hemopexina liga-se ao heme livre no plasma e na hemólise intravascular grave; quando a haptoglobina é esgotada, a hemopexina plasmática cai a concentrações muito baixas ou se torna indetectável. No entanto, na hemólise leve, a concentração de haptoglobina no plasma pode ser reduzida ou indetectável, mas a concentração plasmática de hemopexina continua normal ou apenas ligeiramente reduzida. Baixas concentrações de hemopexina podem ser encontradas em doenças renais ou hepáticas sem nenhuma evidência de hemólise e altas concentrações são vistas no diabetes melito, infecções ou carcinomas. Este teste está disponível apenas em centros especializados.

Meta-hemalbumina. Esta é encontrada no plasma quando a haptoglobina é consumida na anemia hemolítica intravascular mais grave. Isso pode ser detectado pelo teste de Schumm: meta-hemalbumina reduzida pela adição de sulfureto de amônia mostra uma intensa banda de absorção no espectro verde.

Hemoglobina livre. A hemoglobina não aparece no plasma até todas as haptoglobinas serem consumidas, então isso pode ser indetectável em hemólises de grau leve. Portanto, a concentração elevada de hemoglobina livre no plasma indica um grau significativo de hemólise intravascular, desde que a possibilidade de lise *in vitro* dos glóbulos vermelhos durante a amostragem dos glóbulos vermelhos ou processamento tenha sido excluída. A hemoglobina livre na urina (hemoglobinúria) também é um bom indicador de hemólise intravascular. Os falso-positivos podem ocorrer devido à hematúria (glóbulos vermelhos intactos na urina) ou mioglobinúria, que devem ser excluídos.

Hemosiderinúria. Após a infiltração glomerular, algumas hemoglobinas livres são absorvidas pelas células renais tubulares e depois são degradadas. O ferro liberado é depositado como hemosiderina e é ultimamente excretado na urina quando ocorre a descamação da célula tubular. A hemosiderina pode ser demonstrada dentro dessas células através de coloração de uma

preparação de citospina da urina pela técnica de Perls. A hemosiderinúria pode ser detectada por várias semanas após o episódio hemolítico, mesmo quando não tenha ocorrido a hemoglobinúria evidente. Assim, a demonstração de hemosiderina intracelular na urina é um bom sinal de hemólise intravascular leve.

Sobrevivência dos glóbulos vermelhos. Isso pode ser mensurado utilizando radiomarcagem (em geral, com ^{51}Cr) autóloga aos glóbulos vermelhos. Medições diárias podem tornar possível o cálculo da sobrevivência dos glóbulos vermelhos, geralmente combinado com contagem de superfície sobre fígado e baço para estimar a contribuição relativa de cada órgão reticuloendotelial para a destruição dos glóbulos vermelhos. Se a recaptura dos glóbulos vermelhos radiomarcados for vista predominantemente no baço, a remoção deste órgão pode melhorar a hemólise. Este teste é realizado apenas em centros especializados.

Investigações laboratoriais para a causa da hemólise

Após o diagnóstico da hemólise ser realizado, outras investigações são requeridas para estabelecer a causa precisa da sobrevivência dos glóbulos vermelhos. Estas devem ser dirigidas ao longo de um caminho lógico para evitar pedidos de testes inadequados.

Teste de Coombs (teste direto de antiglobina). Este teste é usado para detectar a presença de glóbulos vermelhos revestidos com imunoglobulina ou complemento, que é a marca da hemólise imune. O teste pode ser modificado para permitir a detecção de uma subclasse de imunoglobulina ou frações complementares pelo uso de antissoros específicos.

Testes para a hemoglobina anormal. Os testes de triagem para a hemoglobinopatia podem ser descritos sob três categorias principais, indicando a principal propriedade de hemoglobina sendo investigada:

- Anormalidades estruturais; por exemplo, eletroforese, focalização isoelétrica, alta *performance* de cromatografia líquida
- Anormalidades funcionais; por exemplo, teste de falciformação, demonstração dos corpos de Heinz
- Síntese não balanceada de hemoglobina; por exemplo, quantificação de hemoglobina A_2 e hemoglobina F.

A investigação detalhada de hemoglobinopatias é discutida no [Capítulo 29](#).

Teste de fragilidade osmótica. Estes testes não são mais recomendados na avaliação de rotina de anemias hemolíticas, tendo sido substituídos por técnicas de citometria de fluxo (adiante). Eles baseiam-se na quebra dos glóbulos vermelhos após a incubação em água ou salina hipotônica por períodos variados de tempo. Os glóbulos vermelhos normais, como uma consequência do seu formato de concha, têm habilidade para tomar mais água antes de sofrerem a lise. Os esferócitos, devido ao seu alto volume na área superficial, têm habilidade muito limitada para captar água e, então, sofrem lise mais rapidamente. Por outro lado, as células com um volume reduzido em relação à área de superfície, tais como as células em talassemia ou deficiência de ferro e reticulócitos são relativamente resistentes à lise. Os ensaios são geralmente normais em defeitos da enzima para além de uma cauda de fragilidade reduzida a partir dos reticulócitos. A fragilidade osmótica normal não exclui o diagnóstico de esferocitose hereditária, uma vez que pode ser normal em 10 a 20% dos casos.

Teste de auto-hemólise. Este teste mede a hemólise espontânea do sangue incubado a 37°C por 24 horas. É um teste de seleção útil em casos de suspeita de anemia hemolítica se a camada de sangue não for morfológicamente sugestiva de esferocitose hereditária. Se o teste for totalmente normal, então é improvável o defeito intrínseco dos glóbulos vermelhos. A correção da auto-hemólise pela adição de glicose (como uma fonte de energia) sugere um defeito na membrana, uma vez que estes estão associados ao aumento do consumo de glicose devido ao aumento do vazamento de cátions através da membrana. Em defeitos enzimáticos, a adição de glicose não tem nenhum efeito, visto que as células não podem usar esta fonte de energia.

Citometria de fluxo. O uso do teste de ligação da eosina 5-maleimida (EMA) é agora a investigação de primeira linha recomendada para o diagnóstico de esferocitose hereditária, em que não há histórico familiar ou atípicas aparições em camadas de sangue. A eosina 5-maleimida se liga à banda 3 de proteína (até então nomeada com base na sua mobilidade eletroforética). Essa proteína interage com anquirina e proteína 4,2 e, por sua vez, com o citoesqueleto espectrina, que é interrompido na esferocitose hereditária, resultando na diminuição do sinal fluorescente da citometria de fluxo. O teste tem um nível alto de especificidade (99,1%) e sensibilidade (92,7%) e pode ser realizado rapidamente.

A citometria de fluxo também tem se tornado o padrão-ouro para o diagnóstico da PNH, substituindo o teste de hemólise ácida (Ham). Utiliza anticorpos monoclonais fluorescentemente marcados para detectar vários antígenos de superfície ancorados por GPI, principalmente CD55 (fator de aceleração do decaimento) e CD59 (inibidor da membrana de lise reativa), cuja ausência na superfície dos glóbulos vermelhos é compatível com um diagnóstico de PNH.

Teste para a deficiência de enzimas

Este é útil para os laboratórios, por ser capaz de selecionar as deficiências de enzimas eritrocitárias comuns, tais como G6PD e PK, e para indicar onde o defeito está nos distúrbios menos comuns; no entanto, as investigações ainda mais detalhadas são mais bem realizadas em laboratórios especializados. É importante que leucócitos e plaquetas sejam removidos de amostras, visto que têm uma concentração enzimática mais alta que os glóbulos vermelhos. Além disso, deve ser lembrado que reticulócitos têm concentrações aumentadas de várias enzimas “idade-dependente”, particularmente HK, PK, ALD e pirimidina 5'-nucleotidase. Portanto, se possível, todas as amostras devem ser testadas ou ao lado de uma amostra-controle com uma contagem semelhante de reticulócitos ou à atividade da enzima sob investigação comparada a uma segunda enzima “idade-dependente”.

Glicose 6-fosfato desidrogenase. Os testes de triagem para a deficiência dessa enzima dependem da incapacidade das células em converter um substrato oxidado, tal como o NADP, para uma forma reduzida que fluoresce sob luz UV de comprimento de onda longo. Os glóbulos vermelhos < 20% da atividade da G6PD normal não fluorescem. Problemas em interpretar este teste são comuns, particularmente em mulheres heterozigotas e homens afetados com a deficiência de G6PD(A-) e reticulocitose. Nesta última situação, a presença de números aumentados de reticulócitos, os quais contêm quantidades aumentadas de G6PD(A-), pode dar resultados falso-positivos. Portanto, resultados negativos nem sempre excluem a deficiência de enzimas, enquanto resultados positivos deveriam ser confirmados por ensaios quantitativos.

Pirimidina 5'-nucleotidase. A triagem para esta deficiência tem como base as diferentes propriedades espectrofotométricas de nucleotídeos citidina (nucleotídeos de pirimidina), os quais absorvem maximamente em soluções ácidas a 280 nm; enquanto adenina e guanina (nucleotídeos de purina) e uridina absorvem a 260 nm. Em geral, mais de 96% dos nucleotídeos nos glóbulos vermelhos são análogos de purina, mas caem para menos de 50% em casos de deficiência de pirimidina 5'-nucleotidase, onde os nucleotídeos pirimidina acumulam, causando uma queda na relação de absorbância.

Metabólitos dos glóbulos vermelhos. A 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), ATP e GSH estão presentes nos glóbulos vermelhos em concentrações suficientemente altas (milimolar) para serem facilmente mensuráveis pela técnica de espectrofotometria em muitos laboratórios, fornecendo informações valiosas sobre enzimopatias dos glóbulos vermelhos. Um aumento na 2,3-DPG ocorre na maioria das anemias. Além disso, hipoxemia, alcalose e hiperfosfatemia levam a aumentos na 2,3-DPG, independentemente da anemia. Uma baixa concentração de 2,3-DPG é um indicador útil de uma enzimopatia precoce na via glicolítica. Deficiências da hexoquinase, PFK e PGI têm sido frequentemente, mas não invariavelmente, associadas a baixas concentrações deste metabólito. Concentrações extremamente baixas de 2,3-DGP também foram relatadas em caso de deficiência completa de difosfogliceromutase, em que há uma concentração elevada de hemoglobina devido a um aumento da afinidade ao oxigênio na ausência de hemólise.

Uma redução moderada na concentração de GSH tem sido relatada em vários pacientes com anemia hemolítica congênita não esferocítica, incluindo a deficiência de G6PD. No entanto, concentrações muito baixas de GSH podem também ser um indicador de deficiência em qualquer uma das duas enzimas de biossíntese da GSH: glutadiona sintetase e γ -glutamilcisteína sintetase. Em ambas as enzimopatias, alguns pacientes têm doenças neurológicas em adição à anemia hemolítica, que é exacerbada pelo estresse oxidativo. Por razões desconhecidas, altas concentrações de GSH estão presentes como um epifenômeno na deficiência da pirimidina 5'-nucleotidase e várias síndromes de anemia diseritropoética e eritropoese ineficaz. Recém-nascidos têm concentrações maiores de GSH nos glóbulos vermelhos em comparação com os adultos.

Intermediários glicolíticos. As concentrações *in vivo* de intermediários glicolíticos são, provavelmente, a melhor medida disponível do estado funcional das enzimas glicolíticas. Teoricamente, quando uma dada enzima é funcionalmente deficiente, deverá provocar um bloqueio metabólico levando a um acúmulo dos seus precursores metabólitos e a uma redução relativa na concentração daqueles após isso. No entanto, este não é sempre visto por várias razões, incluindo o aumento da atividade das enzimas nos reticulócitos, mas a medição dos metabólitos glicolíticos pode ainda proporcionar um teste de triagem para bloqueios metabólicos em algumas circunstâncias. Por exemplo, a deficiência de PK pode ser suspeita devido à concentração relativamente alta dos metabólitos precedendo o passo PK (p. ex., fosfoenolpiruvato, 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato e 2,3-DPG).

CONCLUSÕES

Na avaliação precisa de um paciente que se apresenta com anemia, o histórico clínico desempenha um papel vital na distinção entre causas congênicas e adquiridas. Isso é ainda complementado utilizando as seguintes investigações:

- Exame da morfologia da camada de sangue
- Ferritina sérica, vitamina B₁₂ e concentrações de folato
- Teste de Coombs e contagem de reticulócitos

- Eletroforese de hemoglobina.

Tal estratégia deve resultar no diagnóstico específico para a maioria dos indivíduos, com apenas uma minoria (menos de 5% no Reino Unido) requerendo investigações mais especializadas.

AGRADECIMENTOS

O autor é profundamente grato à Dra. Pamela A. Gover, que preparou o capítulo sobre os aspectos bioquímicos da anemia para as edições anteriores deste livro.

Leitura complementar

Hoffbrand AV, Moss P, editors. Essential haematology. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.

Uma visão geral simples da hematologia clínica para estudantes.

Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD et al. Postgraduate haematology. 6th ed Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.

O principal texto de referência do Reino Unido para os clínicos seniores que trabalham em hematologia.

Bain BJ, Bates I, Laffan MA et al. editors. Dacie and Lewis practical haematology. 11th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012.

Um guia prático para os procedimentos laboratoriais e técnicas.

Porfirias: doenças hereditárias da síntese do heme

Michael N. Badminton • George H. Elder

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO E ASPECTOS GERAIS

Bioquímica da síntese do heme

Aspectos gerais das porfirias

Genética molecular das porfirias

PORFIRIAS QUE SE APRESENTAM EM CRISES AGUDAS

Porfirias agudas autossômicas dominantes

Formas raras de porfiria aguda

PORFIRIAS CUTÂNEAS

Porfirias bolhosas

Protoporfiria eritropoiética e protoporfiria dominante ligada ao X

DOENÇAS SECUNDÁRIAS DO METABOLISMO DAS PORFIRINAS

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO E ASPECTOS GERAIS

As porfirias são um grupo de oito doenças metabólicas que resultam de alterações funcionais hereditárias ou adquiridas de enzimas da via biossintética do heme ([Tabela 28.1](#) e [Fig. 28.1](#)). Nenhuma doença foi ainda associada a defeitos no gene da ácido 5-aminolevulínico (ALA) sintase-1 (*ALAS1*), que codifica a isoforma ubíqua de ALAS, a primeira enzima da via. Contudo, mutações de ganho de função no gene da ALAS eritroide-específica (*ALAS2*) causam a protoporfiria dominante ligada ao X (XLDPP), enquanto a perda de função causa a anemia sideroblástica ligada ao X.

TABELA 28.1 Panorama geral das porfirias com indicação de suas heranças, prevalências e principais manifestações clínicas

Doença	Enzima	Herança	Prevalência (doença evidente)	Manifestação clínica
Porfirias agudas				
Porfiria por deficiência da ALA desidratase (ADP)	ALA desidratase (ALAD)	AR	Desconhecida	Crises neuroviscerais agudas
Porfiria intermitente aguda (AIP)	Hidroximetilbilano sintase (HMBS) ^{a,b}	AD	1-2:100.000	Crises neuroviscerais agudas
Coproporfiria hereditária (HCP)	Coproporfirinogênio oxidase (CPOX) ^b	AD	< 1:250.000	Fotossensibilidade bolhosa / crises neuroviscerais agudas

Porfiria variegata (VP)	Protoporfirinogênio oxidase (PPOX) ^b	AD	1:250.000	Fotossensibilidade bolhosa / crises neuroviscerais agudas
Porfirias não agudas				
Porfiria eritropoiética congênita (CEP)	Uroporfirinogênio sintase (UROS)	AR	< 1:10 ⁶	Fotossensibilidade bolhosa
Porfiria cutânea tardia (PCT)	Uroporfirinogênio descarboxilase (UROD)	AD ^c	1:25.000 (20% familiar)	Fotossensibilidade bolhosa
Protoporfiria eritropoiética (EPP)	Ferroquelatase (FECH)	AR	1:100.000	Fotossensibilidade aguda
Protoporfiria dominante ligada ao X (XLDPP)	ALA sintase-2	Ligada ao X	Desconhecida	Fotossensibilidade aguda

AR, autossômica recessiva; AD, autossômica dominante.

^aTambém conhecida como PBG desaminase.

^bAs atividades enzimáticas são a metade da normal.

^cEm cerca de 20% dos pacientes.

As principais manifestações clínicas das porfirias são neuroviscerais, cutâneas ou ambas. Este capítulo trata do paciente de acordo com a perspectiva prática, descrevendo como e porque os pacientes apresentam a doença, como eles são diagnosticados e como eles e suas famílias devem ser acompanhados. No [Quadro 28.1](#), encontra-se uma lista de abreviaturas comumente usadas.

QUADRO 28.1

Abreviaturas usadas para porfirias, metabólitos e enzimas da via do heme

ADP	Porfiria por deficiência da ALA desidratase	HEP	Porfiria hepatoeritropoiética
AIP	Porfiria intermitente aguda	HMB	Hidroximetilbilano
ALA	Ácido 5-aminolevulínico	HMBS	Hidroximetilbilano sintase
ALAD	ALA desidratase	PBG	Porfobilinogênio
ALAS	ALA sintase	PBG-D	Porfobilinogênio desaminase
CEP	Porfiria eritropoiética congênita	PCT	Porfiria cutânea tardia
CPOX	Coproporfirinogênio oxidase	PPOX	Protoporfirinogênio oxidase
EPP	Protoporfiria eritropoiética	UROD	Uroporfirinogênio descarboxilase
FECH	Ferroquelatase	UROS	Uroporfirinogênio sintase
HCP	Coproporfiria hereditária	VP	Porfiria variegata
		XLDPP	Protoporfirina dominante ligada ao X

Bioquímica da síntese do heme

O heme é essencial para a vida e é sintetizado em todas as células, embora as principais fontes sejam a medula óssea (80%) e o fígado (15%). As hemoproteínas incluem a hemoglobina e a mioglobina, que são as mais abundantes; os citocromos mitocondriais da cadeia respiratória; enzimas, tais como catalase e pirrolase do triptofano, e as enzimas citocromos P450, que são componentes de muitos processos metabólicos essenciais, incluindo o metabolismo de xenobióticos.

A via de síntese do heme engloba oito etapas, cada uma catalisada por uma enzima específica, sendo que a primeira e as três últimas são mitocondriais e as restantes são citosólicas ([Fig. 28.1](#)). A primeira enzima, ALAS, catalisa a condensação do succinil-CoA e a glicina, formando o ácido 5-aminolevulínico, e é a etapa controladora da velocidade de reação em todas as células. A regulação de ALAS1 no fígado e em outros tecidos não eritroides é através da inibição pelo heme, o produto final da via, uma característica que fundamenta tanto a patogênese como o tratamento das crises agudas das porfirias. Nas células eritroides, a regulação da síntese do heme é dependente do ferro. A segunda etapa é a síntese de porfobilinogênio (PBG), um monopirrol, incolor, hidrossolúvel, catalisado pela ALA desidratase. A terceira etapa é a polimerização de quatro moléculas de PBG para formar o tetrapirrol linear incolor, 1-hidroximetilbilano (HMB), pela enzima hidroximetilbilano sintase (HMBS, também conhecida como PBG desaminase). Esta molécula linear é ciclizada na estrutura do anel tetrapirrólico, uroporfirinogênio III, pela enzima uroporfirinogênio III sintase.

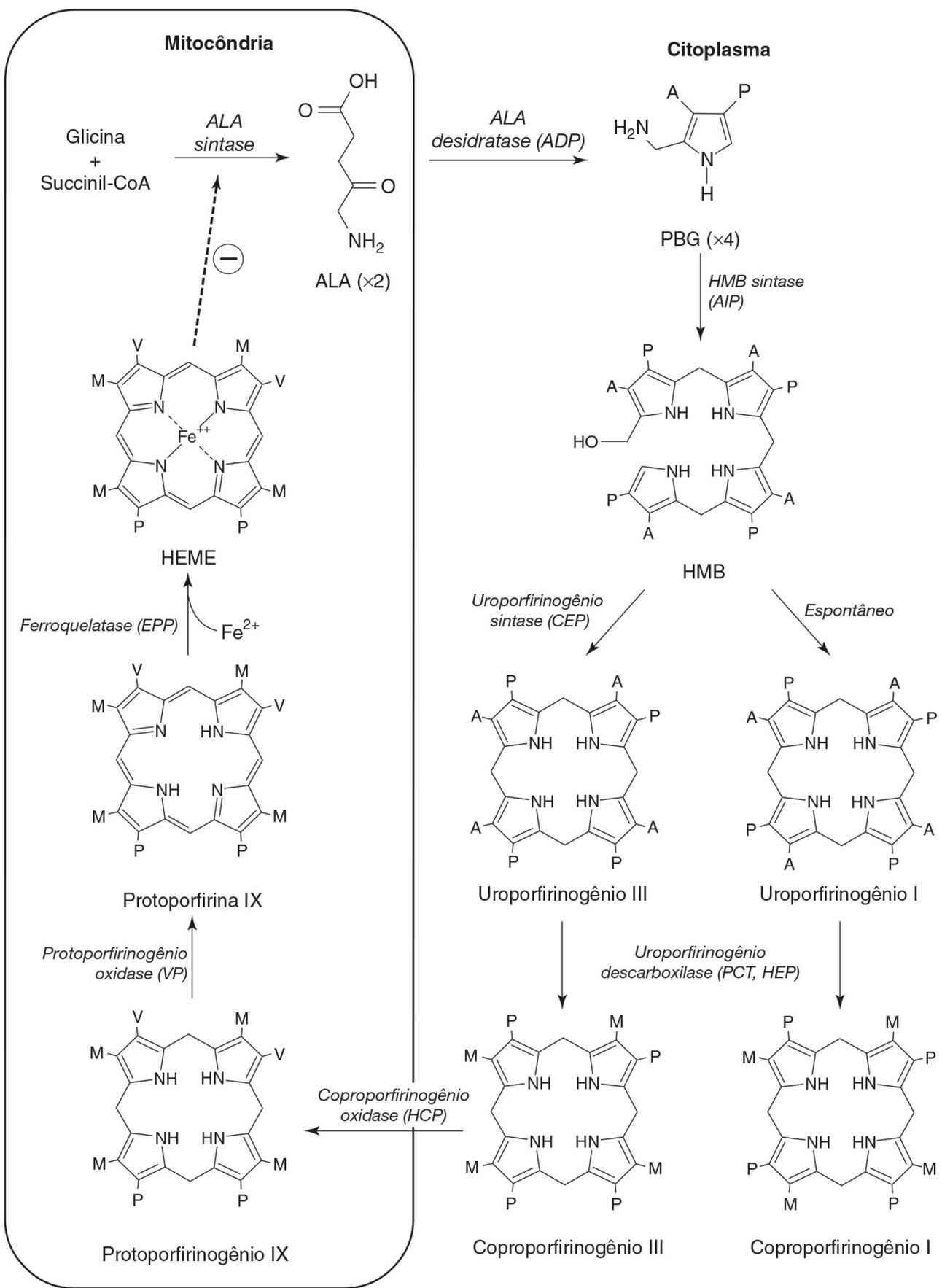
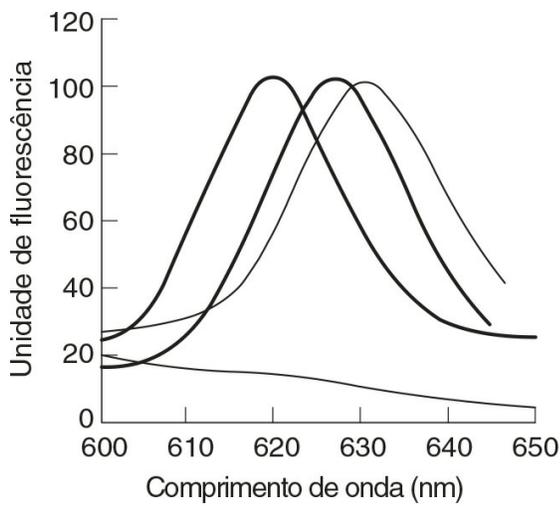


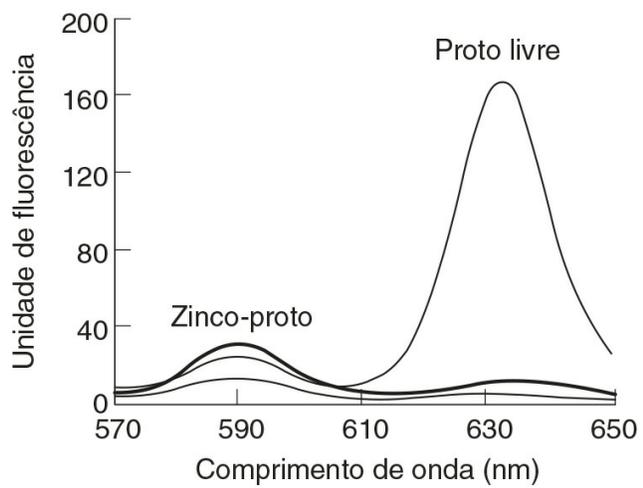
FIGURA 28.1 ■ Via de biossíntese do heme. As cadeias laterais estão representadas por: A, ácido acético; M, metil; P, ácido propiônico; V, vinil. Para outras abreviaturas, consulte o [Quadro 28.1](#).

Os porfirinogênios são compostos incolores, não fluorescentes e instáveis, que rapidamente se oxidam a seus equivalentes de porfirinas vermelho-púrpuras. As porfirinas absorvem luz, são fluorescentes e, portanto, fotossensíveis. Estas propriedades fazem com que elas sejam mensuradas de forma relativamente direta nos laboratórios de bioquímica clínica. O uroporfirinogênio III, que é hidrofílico devido aos seus oito grupos carboxi, é convertido a coproporfirinogênio III pela uroporfirinogênio descarboxilase, que catalisa a remoção sequencial de quatro resíduos carboxilas. Dois outros grupos

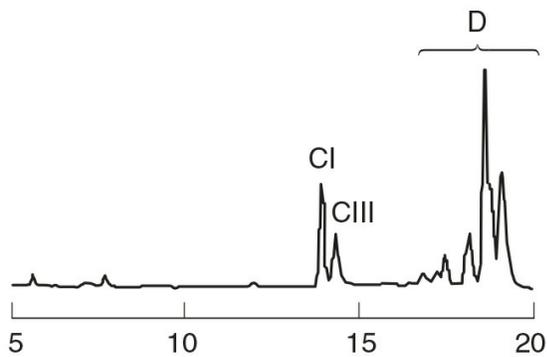
carboxilas são removidos em uma reação oxigênio-dependente de desidrogenação-descarboxilação catalisada pela enzima coproporfirinogênio oxidase (CPOX) para formar o protoporfirinogênio IX, pela protoporfirinogênio oxidase (PPOX). A descarboxilação progressiva torna estes precursores e suas porfirinas correspondentes cada vez mais hidrofóbicos, o que determina suas rotas de excreção (Fig. 28.2). A etapa final da via é a inserção do íon ferroso (Fe^{2+}) na protoporfirina para formar o heme, catalisada pela ferroquelatase (FECH). Na ausência de ferro, outros cátions divalentes, tais como zinco, podem ser inseridos. Embora somente o isômero III possa progredir ao longo da via para formar protoporfirina IX e heme, HMB pode espontaneamente ciclizar no isômero uroporfirinogênio I. Isso forma um substrato para a uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) e pode ser convertido a coproporfirinogênio I, mas não é subsequentemente metabolizado. As faixas de referência de porfirinas e seus precursores em adultos são mostradas na Tabela 28.2.



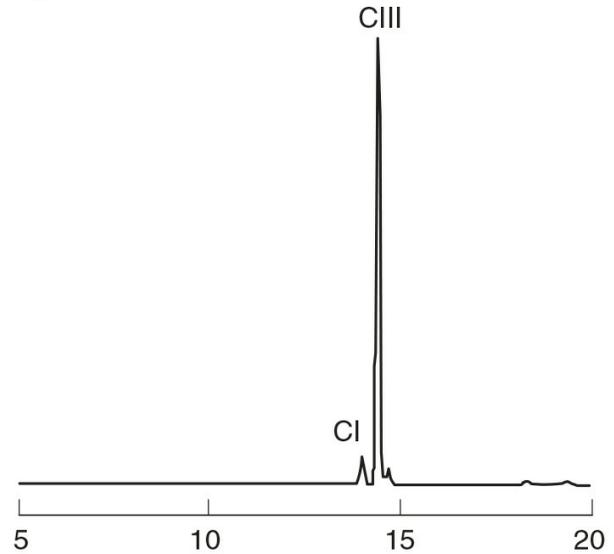
A



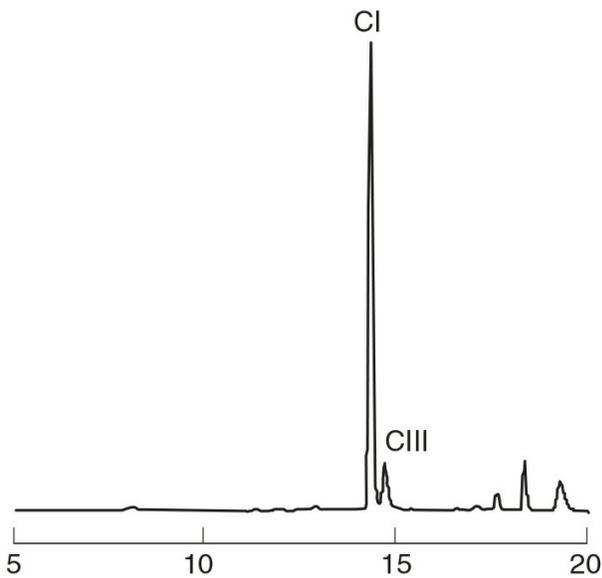
B



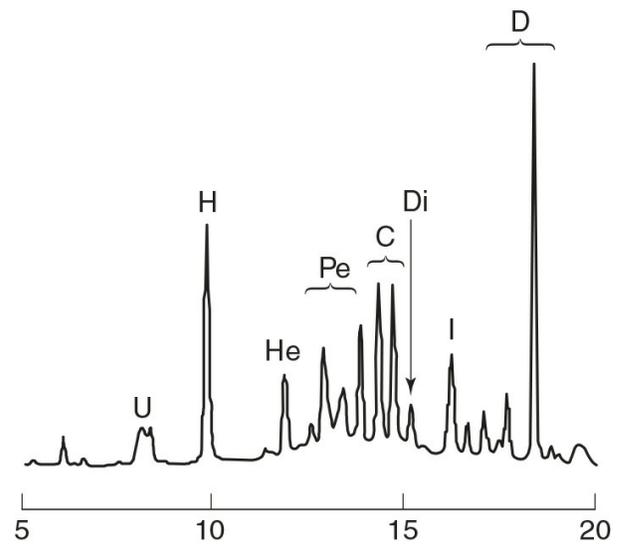
C



D



E



F

FIGURA 28.2 ■ Exemplos dos principais resultados laboratoriais que permitem a diferenciação bioquímica das porfirias. (A) Espectros de fluorescência de porfirinas plasmáticas mostrando três picos de emissão distintos a 620 nm (AIP, CEP, PCT, HCP), 626 nm (VP) e 631 nm (EPP). Um espectro de plasma negativo (curva inferior) também é mostrado. (B) Espectro de emissão de fluorescência de sangue total permite a diferenciação entre protoporfirina quelada ao zinco (proto) (aumentada na anemia e no envenenamento por chumbo) e a protoporfirina livre, que se encontra aumentada na EPP. Protoporfirinas livre e quelada ao zinco acentuadamente aumentadas são características de XLDPP. A curva inferior indica um espectro normal. A análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) de porfirinas fecais permite a diferenciação de três porfirias com um pico de emissão de fluorescência plasmática a 620 nm (excreção de porfirina fecal é normal em AIP). (C) Traços de porfirina fecal normal analisada por HPLC, indicando predominantemente o isômero de coproporfirina (CI) e porfirinas dicarboxílicas (D) (protoporfirina, pemptoporfirina, deuteroporfirina). (D) Padrão de porfirina fecal encontrada em HCP, indicando coproporfirina aumentada, que

é quase inteiramente o isômero III. (E) Traços de porfirina fecal vistos em CEP, indicando aumento do isômero I da coproporfirina. (F) Padrão de porfirina fecal visto em pacientes com PCT, indicando a excreção aumentada de intermediários parcialmente descarboxilados; porfirinas heptacarboxílica (H), hexacarboxílica (He) e pentacarboxílica (Pe), assim como isocoproporfirina (I) e de-hidroisocoproporfirina (Di), que são patognomônicas para PCT. U, uroporfirina.

TABELA 28.2 Faixas de referência de porfirinas e seus precursores em adulto

Amostra	Metabólito	Faixa de referência
Urina	Ácido 5-aminolevulínico	< 3,8 µmol/mmol de creatinina
	Porfobilinogênio	< 1,5 µmol/mmol de creatinina
	Porfirina total	< 40 nmol/mmol de creatinina
	Uroporfirina	< 40%
	Coproporfirina I	5-40%
	Coproporfirina III	40-80%
Fezes	Porfirina total	10-200 nmol/g de peso seco
	Coproporfirina I	5-43%
	Coproporfirina III	5-37%
	Proporção copro I/III	0,3-1,4
	Porfirina dicarboxílica ^a	10-85%
Eritrócitos	Porfirina total	0,4-1,7 µmol/L de eritrócitos

^aPrincipalmnte protoporfirina, mas inclui pempto-, deuto- e mesoporfirinas, que são os produtos da ação bacteriana sobre as protoporfirina.

Aspectos gerais das porfirias

A manifestação clínica das porfirias está sempre associada à superprodução detectável de precursores do heme. A deficiência de cada enzima e o aumento da atividade na XLDPP originam um padrão específico de superprodução que define a doença correspondente (Tabela 28.3). Três manifestações clínicas podem ocorrer: crises neuroviscerais agudas, lesões da pele ou ambos. Os quadros agudos de porfiria são sempre acompanhados pela superprodução de ALA e, em todas, exceto na porfiria por deficiência de ALA desidratase (ADP), de PBG. As porfirias que causam lesões cutâneas são caracterizadas pela superprodução de porfirinas. Quatro das oito porfirias podem se apresentar com crises neuroviscerais agudas: a muito rara ADP autossômica recessiva e três porfirias agudas autossômicas dominantes, porfiria intermitente (AIP), coproporfirina hereditária (HCP) e porfiria variegata (VP). A coproporfirina hereditária e VP podem se apresentar com fotossensibilidade ou crises agudas, ou ambas. Nas outras quatro porfirias, dois tipos de fotossensibilidade podem ocorrer: acúmulo de protoporfirina hidrofóbica livre, que na protoporfirina eritropoiética (EPP) e XLDPPP está associada à fotossensibilidade aguda, enquanto o acúmulo das porfirinas mais hidrossolúveis, na porfiria cutânea tardia (PCT) e porfiria eritropoiética genital (CEP), resulta em fragilidade da pele e bolhas.

Genética molecular das porfirias

Todas as porfirias, com exceção da forma esporádica de PCT, são doenças monogênicas com padrões de herança autossômica dominante, recessiva ou ligada ao X (Tabela 28.1). As características e localizações cromossômicas dos genes individuais são mostradas na Tabela 28.4. Os genes *HMBS* ou *UROS* sofrem *splicing* alternativo para formar as isoformas eritroide e ubíqua. Mutações doença-específicas que eliminam ou diminuem acentuadamente a atividade enzimática foram identificadas agora nos genes para todas as porfirias autossômicas dominantes (Human Gene Mutation Database: www.hgmd.org). Na maioria dos países, a análise mutacional tem revelado grande heterogeneidade alélica, com a identificação de números elevados de mutações em cada gene, a maioria das quais está presente em apenas uma ou poucas famílias. As principais exceções são a mutação *HMBS* W198X, na Suécia, e a *PPOX* R59W, na África do Sul. Em ambos os países, essas mutações têm se multiplicado pelos efeitos fundadores e são responsáveis pela alta prevalência de AIP, na Suécia, e de VP, entre os indivíduos com ancestralidade africana na África do Sul. A proporção dos diferentes tipos de mutação varia pouco entre as doenças, com mutações de sentido trocado (*missense*), sem sentido (*nonsense*), de sítio de *splicing* e de mudança de fase de leitura (*frameshift*) contribuindo para a heterogeneidade global. Grandes deleções parecem ser incomuns. Talvez, de forma não surpreendente em vista do grande número de diferentes mutações, nenhuma correlação genótipo-fenótipo clinicamente útil já tenha sido identificada em qualquer das porfirias autossômicas dominantes. Com os métodos atuais de análise, a sensibilidade de identificação de mutação é superior a 95% em AIP e VP.

TABELA 28.3 Principais achados bioquímicos nas porfirias sintomáticas

Porfiria	Urina	Porfirinas fecais	Porfirinas eritrocitárias
----------	-------	-------------------	---------------------------

Porfirias agudas

ADP	ALA, coproporfirina	Normal	Normal	Protoporfirina (zinco)
AIP	ALA, PBG, uroporfirina	Normal ou leve aumento no padrão de porfirinas normal	615-620 nm	Normal
HCP	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina II (razão isômero III:I > 1,4)	615-620 nm	Normal
VP	ALA, PBG, coproporfirina III	Protoporfirina > Coproporfirina III	624-627 nm	Normal
Porfirias não agudas				
CEP	Uroporfirina I, coproporfirina I	Coproporfirina I	615-620 nm	Protoporfirina (zinco e livre), uroporfirina I
PCT	Uroporfirina (I e III), porfirina heptacarboxílica	Isocoproporfirina, heptacarboxílica	615-620 nm	Normal
EPP	Normal	Protoporfirina aumentada em 40%	626-634 nm	Protoporfirina (live)
XLDPP	Normal	Protoporfirina pode estar aumentada	626-634 nm	Protoporfirina (zinco e livre)

Análises de porfirina em amostra aleatória de urina, fezes e sangue coletado em EDTA permitem a diferenciação das porfirias individuais. Porfirinas individuais da urina e das fezes são separadas e medidas por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de fluorescência. Notar que EPP não pode ser diagnosticada apenas pela análise de porfirinas urinárias.

^aEmissão máxima do pico de fluorescência plasmática (para exemplos, Fig. 28.2).

TABELA 28.4 Genética molecular das porfirias

Doença	Gene	Cromossomo	Tamanho do gene (kb)	Éxons	cDNA (códon)
ADP	ALAD	9q34	13	13	330
XLDPP	ALAS2	Xp11.21	35	11	550
AIP	HMBS	11q24.1-24.2	10	15	U: 361 E: 344
CEP	UROS	10q25.2-26.3	34	10	U: 265 E: 265
PCT	UROD	1p34	3	10	367
HCP	CPOX	3q12	14	7	354
VP	PPOX	1q21-23	5	13	477
EPP	FFECH	18q21.3	45	11	423

U, ubíqua; E, eritroide.

A penetrância incompleta é uma característica importante de todas as porfirias autossômicas dominantes; somente uma proporção daqueles que herdaram uma mutação doença-específica desenvolvem a doença. Neste capítulo, os termos latente ou pré-sintomático serão usados para descrever indivíduos que herdaram um gene de porfiria, mas no momento da investigação não apresentavam sintomas. As estimativas de penetrância das porfirias agudas autossômicas dominantes derivadas de estudos de famílias variam de 10 a 40% e são influenciadas pela idade e pelo rigor da definição do fenótipo. No Reino Unido, aproximadamente 80% dos adultos identificados nos estudos de famílias como portadores de um gene para uma porfiria aguda nunca apresentam um quadro agudo severo o suficiente para serem hospitalizados. Este quadro é consistente com a observação de que cerca de 30% dos pacientes com AIP não apresenta história familiar da doença, embora os estudos de famílias quase sempre revelem porfiria latente nos familiares, com a mutação de novo sendo rara. Estudos com doadores de sangue sugerem que o gene da AIP pode estar presente em cerca de 0,06% da população geral. A baixa penetrância clínica das porfirias agudas provavelmente reflete uma combinação do ambiente (a seguir) e de influências genéticas. O último não foi identificado, mas provavelmente estão em um locus distante do gene da doença. Fatores que determinam a penetrância clínica em PCT familiar são descritos na p. 555.

A penetrância clínica das porfirias autossômicas recessivas, ADP, CEP e EPP, é próxima de 100%, embora a idade da primeira manifestação possa variar. Elas também apresentam grande heterogeneidade alélica, com a maioria dos pacientes cujos parentes não são consanguíneos sendo heterozigotos compostos. Outras características da sua genética, e dos XLDPP, são discutidas posteriormente neste capítulo.

PORFIRIAS QUE SE APRESENTAM EM CRISES AGUDAS

Porfirias agudas autossômicas dominantes

AIP, HCP e VP são doenças autossômicas dominantes que colocam o paciente em risco de crises neuroviscerais agudas, o que pode ser potencialmente fatal. Em VP e HCP, lesões cutâneas, indistinguíveis das de PCT, podem ocorrer independentemente

ou em combinação com as crises agudas. No Reino Unido, estima-se que as crises agudas de porfiria afetam cerca de nove em um milhão da população, a maioria dos quais tem AIP. A VP sintomática é aproximadamente metade tão comum quanto a AIP. A AHPC é a mais rara destas porfirias agudas.

Patofisiologia das crises agudas

As crises neuroviscerais agudas ocorrem quando a síntese hepática de heme é induzida na presença da atividade deficiente de HMBS, resultando no acúmulo dos precursores do heme ALA e PBG. Na AIP, esta é uma deficiência primária, mas não em VP e HCP, nas quais tem sido proposto que a deficiência é secundária à inibição de HMBS por outros metabólitos na via do heme. A causa exata do dano neuronal ainda não está completamente estabelecida, mas evidências atuais de transplante de fígado sugerem que ela é devida a uma neurotoxina hepática, provavelmente ALA. As lesões neurológicas incluem degeneração axonal e desmielinização irregular de neurônios periféricos com cromatólise de células do corno anterior, núcleo do tronco encefálico e gânglios do sistema nervoso autônomo. Pode também existir perda neuronal difusa e gliose do CNS. O resultado é dano dos neurônios autônomos, motores e do CNS, originando a apresentação clínica característica descrita a seguir.

Apresentação clínica das crises agudas

As crises agudas das porfirias são extremamente raras antes da puberdade e incomuns após a menopausa, tendo um pico de ocorrência nas terceira e quarta décadas. As mulheres são mais frequentemente afetadas do que os homens. Na maioria dos pacientes, as crises cessam assim que o diagnóstico é feito, o tratamento apropriado é iniciado e os prováveis fatores precipitantes são removidos. Contudo, particularmente quando há uma demora no estabelecimento do diagnóstico, crises agudas prolongadas, muito severas, potencialmente fatais e algumas vezes fatais podem ocorrer. Os fatores precipitantes comumente associados incluem drogas prescritas ou ilícitas, álcool (particularmente o consumo excessivo de álcool), infecção sistêmica e dieta, de forma individual ou combinada. Nas mulheres, as crises podem estar relacionadas ao ciclo menstrual, geralmente à fase lútea. No entanto, em alguns casos nenhuma etiologia óbvia é encontrada.

Uma crise aguda de porfiria normalmente se inicia com dor abdominal contínua, que se torna progressivamente mais severa e está associada a náusea, vômito e constipação. O paciente pode também se queixar de dor na região lombar, nádegas e parte interna das coxas. A dor abdominal é geralmente difusa, com nenhum sinal ou evidência de localização de abdome agudo no exame. A severidade da dor parece incompatível com os sinais físicos e frequentemente requer a administração parenteral de doses elevadas de opioides. Na ausência de uma causa evidente, isso pode despertar a preocupação sobre a dependência de opioides entre a equipe médica que não tenha experiência anterior com a doença. A diminuição da dor, particularmente quando nenhum tratamento foi dado, nem sempre indica o fim de uma crise aguda, e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de neuropatias. A neuropatia autônoma, que resulta em sintomas gastrintestinais, também origina taquicardia e hipertensão em aproximadamente dois terços dos pacientes. Os pacientes frequentemente se tornam desidratados durante um quadro agudo e podem também desenvolver hiponatremia, que pode piorar se volumes inadequados de fluido hipotônico intravenoso forem administrados. A concentração plasmática de sódio pode reduzir rapidamente a valores extremamente baixos, dando início a convulsões, que ocorrem em cerca de 5% dos pacientes. As convulsões podem também ocorrer como uma manifestação neurológica da crise aguda e são de tratamento particularmente difícil, uma vez que muitos medicamentos antiepilépticos são apontados como causas das crises agudas. A rabdomiólise, que pode levar à insuficiência renal, é uma complicação reconhecida, embora rara, das crises agudas.

Crises severas e não tratadas podem resultar em uma neuropatia predominantemente motora periférica. Na maioria dos casos, esta é uma neuropatia distal simétrica, resultando em queda do pé e do pulso, mas eventualmente progride para uma paresia flácida, se assemelhando à síndrome de Guillain-Barré, e requer suporte ventilatório prolongado. O prognóstico de completa recuperação é excelente quando as crises podem ser tratadas e interrompidas. No entanto, os pacientes que requerem suporte ventilatório frequentemente experimentam um período de recuperação difícil, caracterizado por recidivas recorrentes desencadeadas pela necessidade de prescrição de múltiplos medicamentos e complicações, tais como infecção. Um número pequeno de pacientes experimenta mudanças sensoriais, tais como disestesia ou hipoestesia, em uma distribuição similar à neuropatia motora. Outros sinais neurológicos englobam o envolvimento dos nervos cranianos, incluindo o nervo óptico, o que pode levar à cegueira.

O CNS está frequentemente envolvido. As alterações mentais agudas são comuns e incluem ansiedade, insônia, confusão, alucinações e paranoia, que desaparecem completamente após o quadro agudo. Não existem evidências de que qualquer forma de doença psiquiátrica crônica esteja associada a qualquer uma das porfirias agudas. As características menos comuns do CNS são síndrome cerebelar, sinais piramidais, cegueira cortical transitória e consciência alterada.

A maioria dos pacientes tem apenas uma ou poucas crises, com uma crise principal frequentemente sendo sucedida por duas ou três menos importantes antes da remissão completa. Entretanto, cerca de 5% dos pacientes com AIP sofrem de crises agudas frequentes, que em mulheres podem ser pré-menstruais, que podem continuar por vários anos (p. 552). Estímulos evidentes não são geralmente encontrados e as admissões repetidas no hospital podem afetar severamente a qualidade de vida, particularmente se os pacientes têm famílias jovens. As admissões repetidas e a necessidade elevada de opioides podem também levar a equipe médica não familiarizada com a doença a questionar o diagnóstico e os motivos dos pacientes.

Complicações crônicas

Alguns pacientes desenvolvem uma síndrome de dor crônica. A dor é geralmente nas periferias, frequentemente constante e pode ser desencadeada por estímulos mínimos. A causa é desconhecida; o tratamento é particularmente difícil, uma vez que é importante evitar analgésicos que induzem dependência. O tratamento com arginato de heme (p. 551) normalmente não oferece qualquer benefício.

Estudos em diversos países têm demonstrado um risco aumentado de carcinoma hepatocelular (HCC) na ausência de doença hepática crônica em pacientes com porfiria hepática aguda, mesmo quando ela é clinicamente latente. O risco é particularmente alto na Suécia, onde um estudo recente encontrou uma razão de risco padronizada aumentada de 64 para portadores do gene AIP com idade superior a 54 anos, tendo sido recomendado que pacientes com AIP acima de 50 anos deveriam ser avaliados anualmente quanto ao HCC por ultrassonografia. O benefício do rastreamento em outros países ainda tem que ser avaliado. Tem sido sugerido que todos os pacientes com HCC sem uma causa aparente sejam avaliados para porfirias agudas.

O comprometimento renal tem sido descrito como uma complicação da AIP, afetando particularmente os pacientes que sofreram crises agudas anteriormente. A hipertensão é também comum nestes pacientes, mas, em muitos, a redução da função renal precede o surgimento da hipertensão, que também pode ser consequência das porfirias. As biópsias renais mostraram esclerose glomerular e fibrose intersticial, mas nenhuma evidência de inflamação ou imunodepósitos. Uma parte dos pacientes pode progredir para insuficiência renal terminal, necessitando de diálise e/ou transplante renal. Os pacientes que tiveram a doença ativa devem, portanto, monitorar a função renal e a pressão sanguínea regularmente, e o tratamento anti-hipertensivo deve ser instituído na tentativa de limitar a progressão do comprometimento renal.

Diagnóstico de porfirias agudas

O diagnóstico de uma crise aguda em um paciente recém-apresentando este quadro requer a demonstração de excreção aumentada de PBG urinário em uma amostra aleatória e fresca de urina que tenha sido protegida da luz. Um ensaio capaz de avaliar quantitativa ou semiquantitativamente o PBG deveria idealmente estar disponível em todos os hospitais de emergência. Na prática, muitas unidades não especializadas usam os testes de rastreamento qualitativos rápidos, particularmente fora de hora, que têm baixa sensibilidade e especificidade deficiente. Todos os testes de rastreamento positivos deveriam ser confirmados por um método quantitativo específico com expressão dos resultados em relação à creatinina, para corrigir a concentração da urina. *Se as concentrações urinárias de PBG e ALA são normais durante a fase inicial de uma doença aguda, todas as porfirias agudas, incluindo ADP, são excluídas como causa da doença.* Entretanto, tanto o PBS como o ALA podem retornar aos limites normais dentro de poucos dias após o surgimento de sintomas na VP e HCP, e resultados negativos deveriam ser interpretados com cautela quando existiu uma demora na coleta de amostras. Em ambas as doenças, porém, as porfirinas urinárias e fecais permanecem elevadas por um período prolongado. Por outro lado, a excreção de PBG urinário normalmente permanece elevada por muitos meses ou mesmo anos após uma crise aguda na AIP, e um PBG aumentado não necessariamente indica um quadro agudo a menos que um aumento notável a partir da linha de base coincida com os sintomas. O acompanhamento de uma crise aguda diagnosticada clinicamente deve ser iniciado imediatamente, sem esperar a confirmação de um teste de rastreamento positivo ou a determinação do tipo de porfiria aguda.

O estabelecimento do tipo de porfiria aguda requer a análise de porfirinas plasmáticas e fecais (Tabela 28.3; Fig. 28.2). A análise das porfirinas fecais é essencial para diferenciar HCP, na qual a coproporfirina III é responsável em grande parte pelo aumento de excreção de porfirina fecal, da AIP, na qual a excreção de porfirina fecal é normal ou apenas levemente aumentada sem qualquer mudança na razão de isômeros de coproporfirina. A porfiria variegata pode ser facilmente identificada pela demonstração de um pico característico de emissão de fluorescência da porfirina plasmática a 625-628 nm. Análise de enzimas e estudos genéticos não são necessários para o diagnóstico de novos casos de porfirias clinicamente evidentes. Seu uso nos estudos de famílias é detalhado posteriormente no capítulo.

O monitoramento laboratorial de pacientes durante e após os quadros agudos por avaliação regular de precursores de porfirina é raramente indicado. O tratamento deve ser guiado pela avaliação clínica. A única exceção é quando uma crise

aguda progride para paresia flácida e a avaliação clínica é dificultada. Nestas circunstâncias, o monitoramento semanal pode fornecer informações úteis, se a doença está estável ou piorando.

Acompanhamento de uma crise aguda

Tratamento paliativo. Tão logo a crise aguda seja confirmada, os medicamentos ou outros fatores precipitantes reconhecidos devem ser retirados. O controle seguro e eficaz dos sintomas e das complicações, com o apoio de um centro de referência, é essencial para minimizar o estresse; o alívio eficaz da dor é o principal componente. Isso invariavelmente requer opioides, e o apoio de uma equipe especializada em dor pode ser muito útil, uma vez que doses muito elevadas podem ser necessárias. Fenotiazinas podem ser usadas para ansiedade e inquietação e para diminuir a necessidade de opioides. Antieméticos devem ser prescritos para náusea e vômito. Líquido adequado e consumo de alimentos energéticos devem ser assegurados, se necessário por infusões intravenosas de cloreto de sódio a 0,9% contendo um mínimo de 5% de dextrose, com monitoramento regular do status de eletrólitos, considerando o risco de hiponatremia. Quando há necessidade do tratamento medicamentoso de fatores precipitantes, incluindo infecção, doenças coexistentes ou outras características de um quadro agudo, tais como hipertensão, taquicardia ou convulsões, deve-se ter cuidado na seleção dos medicamentos que são considerados seguros. Informações sobre segurança de medicamentos são revisadas continuamente e é provável que as listas de medicamentos seguros mudem regularmente (Welsh Medicines Information Centre: www.wmic.walws.nhs.uk). Quando nenhuma alternativa segura está nas listas, um centro especializado deve ser consultado para orientações adicionais sobre o acompanhamento do paciente. Informações sobre centros especializados que oferecem suporte na Europa estão disponíveis na European Porphyria Network (EPNET): www.porphyrria-europe.org.

Tratamento específico. O objetivo do tratamento específico é suprimir a produção hepática de precursores do heme pela administração intravenosa de heme, que se liga à albumina e é transportado para o fígado, onde regula negativamente a atividade de ALAS. O tratamento é eficaz quando iniciado precocemente, de preferência nas primeiras 24-48 horas. Ele não reverte neuropatias já estabelecidas devido à degeneração axonal. Na Europa, o heme está disponível como arginato de heme (Normosang® Orphan Europe) e é fornecido como uma solução estoque concentrada (25 mg/mL), que deve ser diluída imediatamente antes do uso em 100 mL de salina a 0,9% e administrada a uma dose de 3 mg/kg de peso corporal em uma única infusão intravenosa por pelo menos 30 minutos diariamente por quatro dias consecutivos. Como não existem evidências de toxicidade, é prático, na maioria dos adultos, infundir todo o conteúdo do frasco em cada dose. No entanto, é possível que pacientes mais jovens obtenham duas doses de um mesmo frasco, reduzindo o custo total do tratamento. O principal efeito colateral é a tromboflebite no local da infusão. Isso pode ser minimizado pela lavagem cuidadosa do local de infusão com salina normal e pelo reposicionamento da cânula intravenosa a cada infusão. Alternativamente, o heme pode ser diluído em 20% de albumina sérica humana, cuja eficácia na prevenção de tromboflebite está comprovada, particularmente em pacientes que requerem infusões regulares de arginato de heme. O heme liofilizado (Panhematin®, Abbott) para infusão intravenosa está disponível nos EUA, mas é menos estável do que o arginato de heme e tem mais potenciais efeitos colaterais, incluindo trombocitopenia e coagulopatia.

Com o advento da terapia intravenosa do heme, a carga de carboidrato, que também diminui a atividade hepática de ALAS1, não é mais indicada como tratamento específico a menos que o heme não esteja disponível ou que haja uma demora na sua obtenção. Doses elevadas de carboidrato (330-500 g de glicose/24 h) devem ser administradas por via intravenosa através de um cateter venoso central.

Prevenção de crises agudas

Todos os pacientes devem ser orientados para evitar fatores que aumentam o risco de uma crise aguda. Esses incluem fármacos, álcool e jejum ou dieta, particularmente dietas com restrição total de carboidrato. Dietas de redução de peso devem ser feitas sob a supervisão de um nutricionista. Os pacientes devem ser estimulados a se registrar em uma organização, tal como a MedicAlert Foundation, que fornece aos inscritos um adereço com informação apropriada em casos de emergência. É útil fornecer informações escritas aos pacientes, explicando a doença e, quando se aplicar, eles devem receber detalhes dos grupos de apoio a pacientes existentes (p. ex., a British Porphyria Association: www.porphyrria.org.uk). Eles também devem ter a oportunidade de se consultar com um médico que tenha particular interesse em porfirias pelo menos uma vez. Os pacientes em remissão (p. ex., aqueles que tenham tido uma crise aguda) devem ser acompanhados anualmente, preferivelmente em um centro especializado ou em combinação com um. O acompanhamento local também é importante para assegurar o contato com os serviços clínicos caso a admissão seja necessária. Através destes sistemas de saúde integrados, a maioria dos problemas que surgem pode ser resolvidos com sucesso por meio de correspondência ou por telefone.

Pacientes severamente afetados

A minoria dos pacientes com porfirias agudas sofre de crises repetidas, que ocorrem, eventualmente, no intervalo de 3-4 semanas. A maioria é constituída de mulheres com AIP entre 20 e 30 anos, e seu acompanhamento pode representar o principal desafio para os clínicos e os serviços médicos de emergência. Uma história detalhada deve ser obtida para verificar qualquer fator desencadeador aparente, tais como fumo, álcool, drogas ou estágio do ciclo menstrual. Um protocolo de acompanhamento individualizado deve ser estabelecido pelo clínico local com a ajuda de um serviço nacional de porfirias reconhecido; estes operam em muitos países europeus, incluindo o Reino Unido, onde o National Acute Porphyria Service (NAPS) foi incumbido especificamente para dar suporte ao acompanhamento de pacientes com porfiria ativa. O paciente deve ser estimulado a procurar intervenção médica precoce, uma vez que o tratamento imediato pode interromper uma crise aguda, reduzindo o tempo de internação. Os melhores resultados são obtidos pelo acesso rápido e direto aos serviços de internação e o suporte de uma equipe médica que conheça o paciente e tenha experiência com o tratamento de quadros agudos.

Quando as crises parecem estar associadas à fase lútea do ciclo menstrual, elas podem ser reduzidas em frequência e/ou severidade pela supressão da ovulação usando agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina. Se o tratamento é bem-sucedido e tem que continuar por um período maior do que 6 meses, as avaliações para prevenir osteoporose são essenciais. A suplementação de estrogênio, de preferência sob a forma de adesivos, é tolerada por algumas pacientes e reduz os sintomas da menopausa, mas confere um risco pequeno de desencadear futuras crises. Os progestogênios não devem ser utilizados e a maioria das mulheres irá, portanto, requerer avaliação endometrial regular sob a supervisão de um ginecologista. A administração adequada de vitamina D e cálcio deve ser assegurada, por suplementação, se necessário. Os bifosfonatos também têm sido usados nesta situação para reduzir o risco de osteoporose.

A infusão regular de arginato de heme reduz a frequência e a severidade das crises agudas em muitos pacientes. A frequência da dose efetiva mínima, variando entre infusões únicas semanal ou mensalmente, deve ser estabelecida para cada paciente. Não existe um protocolo específico. Quando este tratamento está sendo considerado, geralmente é importante contatar um centro especializado em porfirias para discutir os detalhes individuais com um clínico com experiência do seu uso. Um acesso venoso central de longa permanência é invariavelmente necessário, embora o tipo específico de acesso usado deva ser determinado pelo especialista local e pela escolha do paciente. A diluição do arginato de heme em soluções de albumina deve reduzir a necessidade de substituição de cateteres venosos bloqueados.

Nos casos em que estas medidas falham no controle das crises, com o resultante aparecimento de crises repetitivas potencialmente fatais, problemas com o acesso venoso central, disfunção renal progressiva ou qualidade de vida muito baixa, os pacientes devem ser considerados candidatos ao transplante de fígado, que é terapêutico. Aconselhamentos e exames detalhados são necessários, de preferência em centros com experiência em transplante ortotópico de fígado (OLT), para esta indicação. O ideal é que o encaminhamento seja feito antes que os danos crônicos se tornem irreversíveis. Os transplantes de fígado também confirmaram que a superprodução de precursores de heme pelo fígado é central para a patogênese das crises agudas. Essa evidência tem dado suporte a um projeto de desenvolvimento de terapia gênica usando um vetor viral recombinante direcionado ao fígado como tratamento da AIP.

Dores abdominais agudas recorrentes não devem ser automaticamente atribuídas às porfirias, em especial se o paciente informar que a dor não é igual às anteriormente experienciadas. Outras doenças devem ser consideradas, uma vez que a falha no diagnóstico destas doenças pode ter consequências graves e possivelmente fatais. Nesta situação, a avaliação de PBG e/ou ALA urinários pode ser útil em pacientes com VP ou HCP. Em pacientes com AIP, uma medida de linha de base é necessária para ajudar na interpretação destes resultados.

A dor crônica, que pode ser neuropática, é um problema comum em pacientes que sofrem crises agudas regulares. A dor pode ser no abdome, nos membros ou na região lombar e pode, em alguns casos, estar presente quase continuamente. Embora possa haver uma resposta inicial ao arginato de heme, à supressão da ovulação ou a outros métodos usados para tratar os quadros agudos recorrentes, raramente isto é mantido. Os opioides não são uma solução em longo prazo em vistas do risco de dependência e não devem ser prescritos entre as crises agudas. A analgesia com fármacos anti-inflamatórios não esteroides pode, em alguns casos, funcionar, e alguns pacientes podem se beneficiar de medicamentos usados no tratamento de dor neuropática, tais como gabapentina ou pregabalina. A discussão aprofundada com o paciente para explicar que estes sintomas não são devidos a uma crise aguda pode ser tranquilizadora.

Acompanhamento de familiares assintomáticos de pacientes

Quando o diagnóstico de um tipo específico de porfiria aguda for confirmado em um novo paciente, o rastreamento deve ser oferecido aos membros da família, de forma que orientações específicas possam ser oferecidas aos afetados, a maioria dos quais apresentarão porfiria latente, para reduzir o risco de sofrerem crises agudas.

Estudos familiares. Medições de metabólitos são altamente específicas, mas são quase sempre normais antes da puberdade e têm baixa sensibilidade em adultos ([Tabela 28.5](#)). As avaliações de enzimas são mais sensíveis, mas sua sensibilidade e

especificidade são limitadas pela sobreposição entre as atividades na doença e em indivíduos normais. Atualmente elas foram amplamente substituídas pela detecção de mutações através da análise de DNA, que é específica e 100% sensível se a mutação que causa a porfiria na família sob investigação é conhecida. É essencial, portanto, que se ofereça o teste genético para as crianças e os familiares cuja análise bioquímica específica de porfirina seja normal. As análises enzimáticas, por exemplo, o ensaio de HMBS eritrocitário para detecção de AIP latente, e o rastreamento genético, usando polimorfismos de um único nucleotídeo intragênico, podem ser úteis nas poucas famílias em que uma mutação doença-específica não tenha sido identificada.

TABELA 28.5 Rastreamento de porfirias agudas latentes em familiares assintomáticos

Porfiria	Método de rastreamento	Faixa de idade (anos)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
AIP	PBG urinário > 1,5µmol/mmol	Idade ≥ 15	43	100
HCP	Razão molar dos isômeros fecais coproporfirina III/I > 1,4	Idade ≥ 7	64	100
VP	Pico de fluorescência de porfirina plasmática a 624-626 nm	Idade ≥ 15	62	100
AIP, HCP, VP	Detecção de mutação desconhecida por análise de DNA	Todas as idades	100	100

U, ubíqua; E, eritroide.

Prescrição segura

Medicamentos prescritos são um fator precipitante de crises agudas e, mesmo em pacientes com porfiria conhecida, a prescrição negligente tem induzido quadros agudos ou piorado sua evolução. É, portanto, essencial fornecer informação a respeito do uso seguro de medicamentos prescritos tanto para os afetados como para os seus médicos. Uma iniciativa recente na Europa resultou em uma revisão das evidências disponíveis de uma proporção significativa da farmacopeia atual e forneceu uma estimativa global da segurança dos medicamentos individuais (www.drugs-porphyrria.org).

Os fármacos podem ser classificados em três grandes grupos, com base na experiência clínica, nas evidências experimentais e no entendimento de seu metabolismo e sua excreção. Estes são: *Não Porfirinogênicos* (seguros); *Porfirinogênicos* (não seguros); e *De Segurança Incerta* (ou seja, devem ser usados com cautela), que o sistema europeu subdivide em três grupos: *Provavelmente Não Porfirinogênicos*, *Possivelmente Porfirinogênicos* e *Provavelmente Porfirinogênicos*. Em primeiro lugar, os médicos devem ser incentivados a prescrever a partir de uma lista de fármacos sabidamente seguros e evitar aqueles que são definitivamente não seguros. Entretanto, nenhum fármaco deve ser visto como completamente inútil, uma vez que existem situações clínicas em que uma alternativa segura ou é inadequada ou não está disponível. Nessas circunstâncias, deve ser feita a análise dos riscos e benefícios, levando-se em conta a severidade das condições médicas e a atividade da porfiria. O apoio de um centro nacional com experiência no acompanhamento de porfirias e o acesso às informações mais atualizadas dos fármacos também têm que ser obtidos. Se um medicamento não seguro tiver que ser prescrito, o PBG urinário deve ser medido antes de se iniciar e em intervalos regulares durante o tratamento.

Situações específicas

Gravidez. Embora as crises agudas de fato ocorram durante a gravidez, não parece haver um risco significativamente maior e a maioria das pacientes toleram a gestação, o parto e o puerpério sem qualquer consequência adversa. Entretanto, geralmente se recomenda que a gravidez seja adiada até que as pacientes estejam livres de crises agudas severas por um ano. Não deve se permitir que as pacientes experimentem períodos prolongados de estresse e jejum durante o trabalho de parto. Medidas para o alívio eficaz da dor, incluindo anestesia espinal ou epidural, devem ser tomadas e, quando necessário, fluidos intravenosos contendo glicose devem ser utilizados para evitar o desenvolvimento de um estado catabólico. Quando uma crise aguda ocorre durante a gestação, as preparações de heme são utilizadas e não existem relatos de qualquer efeito adverso.

Anestesia. A anestesia geral pode ser administrada com segurança em pacientes com porfiria, tomando-se o cuidado de selecionar fármacos sabidamente seguros. Medidas gerais para reduzir o estresse e limitar os períodos de jejum devem também ser empregadas e as complicações pós-operatórias, tais como infecção, devem ser tratadas de forma mais agressiva com fármacos selecionados da lista de segurança. As anestésias regional e dental, usando anestésicos locais, têm sido utilizadas com segurança em muitos pacientes com porfirias agudas sem problemas.

Formas raras de porfiria aguda

Porfiria por deficiência da ALA desidratase

A porfiria por deficiência da ácido 5-aminolevulínico desidratase (ADP) é uma porfiria aguda autossômica recessiva, que se manifesta com sintomas neuroviscerais, que resultam da deficiência da atividade de ALAD; a bioquímica é caracterizada por aumentos acentuados da concentração plasmática e excreção urinária de ALA. A prevalência não pode ser estimada de forma precisa, mas é extremamente baixa com menos de 10 casos reportados mundialmente até o momento, e, até agora, nenhum no Reino Unido.

Além de ALA plasmático e urinário muito elevados, outras características bioquímicas incluem PBG urinário normal ou levemente aumentado, excreção urinária bastante elevada de coproporfirina, porfirina fecal normal e protoporfirina eritrocitária aumentada. A confirmação do diagnóstico requer exclusão de envenenamento por chumbo, que apresenta características bioquímicas similares, e demonstração de atividade diminuída de ALAD nas células eritroides e não eritroides que não reverte pela adição de excesso de zinco e um agente redutor do grupo sulfidríla. A análise mutacional pode também ser útil na confirmação do diagnóstico, podendo ser necessária para o aconselhamento genético.

A manifestação clínica é variável com idades de manifestação reportadas desde o nascimento até 63 anos. A manifestação predominante é com crises agudas de dor abdominal e neuropatia, que se assemelham às observadas nas porfirias agudas autossômicas dominantes, e de forma similar pode ser desencadeada por certos fatores, tais como fármacos prescritos que induzem a atividade de ALAS. Os portadores heterozigotos são assintomáticos, mas podem estar em risco aumentado mediante os efeitos de toxinas ambientais, tais como chumbo, que inibem a atividade de ALAD. O tratamento com hematina e glicose não se mostra eficaz em todos os casos. O transplante de fígado não protegeu um paciente com ADP de crises agudas posteriores, nem corrigiu as alterações bioquímicas. A deficiência enzimática acentuada em outros tecidos, particularmente o tecido nervoso, provavelmente contribui para a evolução clínica ruim nesta doença autossômica recessiva.

Porfirias agudas homozigóticas

A homozigose para mutações nulas (*null*) de genes da biossíntese do heme é letal na fase inicial do desenvolvimento embrionário. Entretanto, variantes homozigotas reconhecidas como muito raras de todas as porfirias agudas autossômicas dominantes têm sido reportadas, nas quais os pacientes são homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações que têm alguma atividade residual. Todas se manifestam na infância e têm diferenças fenotípicas que diferem das de suas parceiras (heterozigotas) dominantes autossômicas.

A forma homozigota de AIP é clinicamente a mais severa dessas variantes e é comumente associada à leucodistrofia progressiva. Ambas as formas homozigotas de HCP e VP apresentam-se com lesões cutâneas na infância, sendo que em homozigotos para VP também estão presentes a clinodactilia (desvio dos dedos mínimos em direção aos dedos anelares) e, algumas vezes, outras anormalidades, incluindo baixa estatura e defeitos neurológicos. Crises agudas têm sido reportadas em homozigotos para HPC, mas não em homozigotos para VP. Mutações de sentido trocado (*missense*) no éxon 6 do gene *CPOX* causam harderoporfiria, uma condição relativamente benigna caracterizada pela icterícia neonatal, anemia hemolítica leve persistente, lesões cutâneas e excreção fecal de porfirina tricarbóxílica e harderoporfirina. Todas essas variantes podem ser diferenciadas de suas parceiras (heterozigotas) autossômicas dominantes pela demonstração de atividade muito baixa da enzima relevante e por análise mutacional. Concentrações de protoporfirina eritrocitária também são aumentadas em todas essas doenças e isto pode servir como um indicador de diagnóstico inicial útil. Com exceção da harderoporfiria, os padrões de excreção de porfirinas nas porfirias agudas homozigotas são indistinguíveis dos encontrados nas formas autossômicas dominantes.

PORFIRIAS CUTÂNEAS

Porfirias bolhosas

Todas as porfirias bolhosas causam lesões cutâneas idênticas e, portanto, não podem ser diferenciadas com segurança com base apenas nos fundamentos clínicos. Embora os pacientes com CEP ou porfiria hepatoeritropoiética (HEP, p. 556) tendam a apresentar os sintomas na infância ou mesmo um pouco antes disto e os com PCT, VP ou HCP apresentem na vida adulta, exceções ocorrem: ocasionalmente PCT se manifesta na primeira infância, enquanto as lesões cutâneas da CEP de início tardio podem aparecer primeiramente em adultos e ser confundida com PCT. A investigação bioquímica é essencial para o diagnóstico preciso (Tabela 28.3). É importante distinguir entre as doenças, considerando as diferenças de prognósticos, tratamentos e suscetibilidades a crises agudas. Além disso, lesões cutâneas clinicamente idênticas, denominadas pseudoporfiria, podem ocorrer, na ausência de qualquer alteração do metabolismo de porfirinas, como consequência de reações a fármacos, uso prolongado de bronzamento artificial e em associação a hemodiálise prolongada.

Patofisiologia das lesões cutâneas

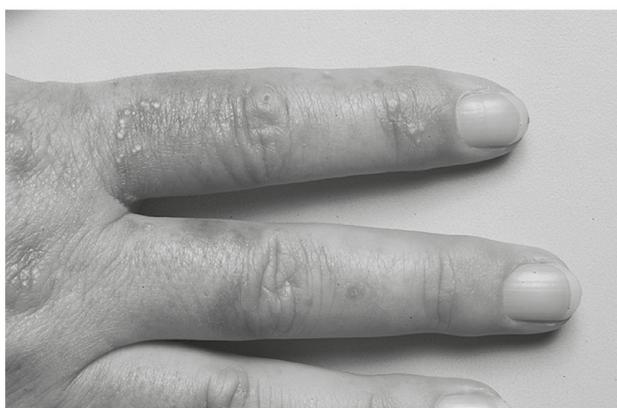
A fotossensibilidade induzida pelas porfirinas resulta da absorção de luz visível na superfície da pele. As porfirinas entram na derme a partir do plasma e interagem com luz de comprimento de onda de 400-410 nm, que é capaz de penetrar ao nível da derme e membrana basal. Essa fotoativação do anel da porfirina origina uma molécula no estado excitado e instável, que pode liberar energia como luz ou reagir com o oxigênio por transferência de energia de ressonância para formar oxigênio singleto ou ânion superóxido. Essas espécies reativas de oxigênio causam danos celulares através de reações com lipídios, proteínas e DNA, resultando em ativação do complemento, degranulação de mastócitos e dano à derme e à membrana basal. Esse processo causa as características específicas evidentes na histopatologia: acúmulo perivascular de material hialino amorfo envolvendo os pequenos vasos da derme. Este material PAS-positivo inclui depósitos de imunoglobulina e complemento e parece emanar das paredes e dos lúmens dos vasos sanguíneos. As bolhas ocorrem onde a epiderme se separa da membrana basal cronicamente lesionada e espessa e forma uma proteção para uma bolsa de fluido claro. As papilas dérmicas são deformadas e achatadas pelo material hialino amorfo acumulado e as bases das bolhas têm uma aparência de festão característica.

Sintomas e sinais da pele

As lesões cutâneas podem ocorrer em qualquer área exposta ao Sol, mais frequentemente os dorsos das mãos, os antebraços, a face e os pés, particularmente quando sandálias abertas são usadas. Pele frágil que se rompe após estresse mecânico mínimo é a característica mais comum. As lesões podem ocorrer em resposta às atividades domésticas diárias e os pacientes frequentemente usam luvas para evitar danificar a pele. Vesículas e bolhas cheias de fluido claro estão comumente presentes, assim como pequenos pontos brancos ou milia (Fig. 28.3). As bolhas hemorrágicas são incomuns. As bolhas se rompem facilmente e formam lesões com crostas que cicatrizam lentamente, resultando em cicatrização crônica da pele e áreas de despigmentação. Podem ocorrer infecções secundárias de lesões abertas, que pioram a cicatrização e, nos casos graves, podem resultar em fotomutilação e desfiguração. Outras características incluem hipertricose, geralmente da fronte e das têmporas; isto é particularmente perceptível e preocupante nas mulheres. Características clínicas menos comuns incluem alterações de hiper ou hipopigmentação, onicólise, dano ao tecido conjuntivo e alopecia cicatricial. Por causa da natureza crônica das doenças, a relação com a luz solar nem sempre é reconhecida pelo paciente.

Características bioquímicas e abordagem diagnóstica

Cada uma das porfirias bolhosas tem um padrão característico de excreção de porfirinas durante a doença ativa que permite que as doenças sejam diferenciadas (Tabela 28.3). Idealmente, as amostras de urina, fezes e sangue anticoagulado com EDTA de todos os pacientes deveriam ser enviadas para análise completa de porfirinas. No entanto, a análise mais útil dos pacientes com lesões cutâneas ativas é o espectro de emissão de fluorescência de porfirinas plasmáticas, que, se normal, exclui porfirias cutâneas ativas (Fig. 28.2). Muitos dermatologistas agora seguem esta abordagem e enviarão as outras amostras necessárias ao diagnóstico somente se o teste de porfirinas plasmáticas estiver alterado. Contudo, é essencial que o teste de rastreamento do plasma seja realizado em um fluorímetro, que é suficientemente sensível e requer que seja acoplado a ele um fotomultiplicador sensível ao vermelho. Um pico de emissão de fluorescência de porfirinas plasmáticas aumentado com um máximo de 624-627 nm é diagnóstico para VP. Entretanto, não necessariamente indica porfiria ativa, uma vez que o teste de rastreamento de plasma positivo é encontrado em aproximadamente 60% dos adultos com VP latente e na maioria dos que estão em remissão. Um máximo de emissão entre 615-620 nm é consistente com lesões cutâneas causadas por porfirias, mas não distingue entre PCT, CEP ou HCP. Porém, estas doenças podem ser diferenciadas sem erro pelas análises de porfirinas urinárias e fecais.



A



B

FIGURA 28.3 ■ Lesões cutâneas associadas à fotossensibilidade bolhosa. (A) Cicatrizes crônicas devido à fragilidade da pele, erosões parcialmente curadas de bolhas rompidas e milia no dorso da mão. (B) Uma bolha cheia de fluido claro característica no dorso da mão exposto ao Sol.

Doenças individuais

Porfíria cutânea tardia. A porfíria cutânea tardia (PCT) é a mais comum das porfírias, com uma prevalência de aproximadamente 1:25.000. Ela resulta da deficiência parcial da enzima uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) no fígado e é caracterizada bioquimicamente pela superprodução de uroporfirina, porfirinas 7-, 6- e 5-carboxílicas e isocoprofírina. Em muitos pacientes, existem evidências de danos primários de células hepáticas e os testes bioquímicos de função hepática se encontram normalmente alterados. O exame histopatológico geralmente revela apenas anormalidades mínimas: infiltração de ácidos graxos leve com alguma necrose de hepatócitos e inflamação periportal. A cirrose está presente em menos de 20% dos pacientes, mas, quando ela ocorre, traz um risco muito maior de carcinoma hepatocelular do que a cirrose sem PCT.

A maioria dos pacientes no Reino Unido (80%) tem PCT esporádica ou do tipo I, na qual a deficiência de UROD é restrita ao fígado. A maioria dos 20% restantes tem PCT familiar ou do tipo II, na qual a deficiência de UROD está presente em todos os tecidos e é herdada em um padrão autossômico dominante. Como em outras porfírias autossômicas dominantes, a penetrância clínica de PCT familiar é baixa, com sintomas em menos de 10% dos que herdam a doença. A porfíria cutânea tardia pode também ser causada pela exposição a vários hidrocarbonetos aromáticos halogenados como no surto de envenenamento por hexaclorobenzeno, no sudeste da Turquia, no final dos anos 1950.

Se o paciente tem PCT familiar ou esporádica, a superprodução de porfirina suficiente para induzir os sintomas parece requerer uma redução da atividade hepática de UROD a valores muito abaixo de 50% do normal. Isso é conseguido através da inativação reversível de UROD pelo inibidor porfometileno formado a partir do uroporfirinogênio por um mecanismo oxidativo dependente de ferro, provavelmente catalisado pelos citocromos P450 hepáticos. Menor inativação de UROD é necessária para a ocorrência de sintomas na PCT familiar, na qual a atividade enzimática inicialmente é metade da normal e, embora exista uma grande sobreposição, os pacientes tendem a apresentar os sintomas mais jovens do que os com PCT esporádica. Outros fatores de risco para ambos os tipos de PCT incluem abuso de álcool, doenças que aumentam o conteúdo de ferro hepático, tal como hemocromatose hereditária, vírus hepatotrópicos (particularmente vírus da hepatite C, HCV) e HIV, estrogênios prescritos: dois ou mais fatores de risco estão frequentemente presentes. A maioria dos pacientes tem alguma sobrecarga de ferro hepático, mas as quantidades são, em geral, abaixo das observadas em hemocromatose. Entre os pacientes descendentes do norte europeu, cerca de 20% são homocigotos para a mutação C282Y do gene da hemocromatose (*HFE*), independentemente do tipo de PCT, mas a heterocigose para esta mutação é um fator de risco menos importante. As prevalências de anticorpos para HCV variam de 8% a 79%, sendo maior no sudeste da Europa e nos EUA e mais baixas no norte da Europa. Quando a PCT se desenvolve em pacientes com HCV, é geralmente uma manifestação precoce; por outro lado, ela ocorre como uma complicação tardia da infecção por HIV. As doenças menos frequentemente associadas à PCT incluem doença renal crônica, diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico e várias malignidades hematológicas.

O acompanhamento clínico de pacientes com PCT deve iniciar com a identificação de quaisquer fatores de predisposição que possam ser retirados ou tratados. Pacientes recém-diagnosticados devem ser investigados para doença hepática de base, avaliados quanto à sobrecarga de ferro pela medida de saturação de transferrina e genotipagem de *HFE*, rastreados para vírus da hepatite e, se indicado, infecção por HIV. Quando existem evidências de doença hepática crônica, é aconselhável o encaminhamento para um hepatologista. Todos os pacientes devem receber orientações gerais sobre evitar luz solar, incentivados a usar luvas para proteger suas mãos de traumas e aconselhados a buscar tratamento precoce de qualquer lesão infectada. Ao contrário dos pacientes com porfírias agudas, os pacientes com PCT não precisam evitar qualquer fármaco, exceto doses de antimaláricos de cloroquina e seus derivados.

Dois tratamentos eficazes da PCT estão disponíveis. Veniseção de uma bolsa de sangue em intervalos de uma ou duas semanas para esgotar as reservas de ferro hepático previne a inativação de UROD hepática e eventualmente restaura a atividade enzimática aos níveis basais. O tratamento deve continuar até que a saturação de transferrina caia a 16% ou menos ou o paciente se torne anêmico (hemoglobina menor do que 120 g/L). A concentração de ferritina sérica é menos adequada para o monitoramento, uma vez que os valores podem ser afetados por doença hepática concomitante. Se é usada, o tratamento deve continuar até que a concentração seja 25 µg/L ou menos. Embora a solução das lesões cutâneas ocorra em 3-9 meses, a remissão bioquímica geralmente leva um tempo maior, já que grandes quantidades de porfirinas estocadas no fígado são liberadas e excretadas na urina. Outros métodos usados para reduzir a reserva de ferro incluem desferroxamina subcutânea e, em pacientes com insuficiência renal, eritropoetina sem suplementação de ferro. O tratamento com baixas doses de cloroquina (125 mg, duas vezes por semana) ou hidroxicloroquina (100 mg, duas vezes por semana), que se liga com a uroporfirina e a mobiliza para excreção do fígado, é também eficaz. Doses maiores provocarão uma reação hepatotóxica aguda com sintomas sistêmicos e devem ser evitadas. A melhora clínica geralmente se torna evidente dentro de 3-4 meses e o tratamento deve continuar até que a excreção de porfirina urinária total volte ao normal. O tratamento com cloroquina pode ser combinado com veniseção, se a resposta à monoterapia for lenta. A escolha entre esses dois tratamentos é frequentemente determinada pela preferência local. Existe pouca evidência de que a cloroquina piore a doença hepática, mas é potencialmente hepatotóxica na

PCT e deve provavelmente ser evitada em pacientes com doença hepática severa. O esgotamento de ferro deve ser usado em todos os homozigotos para *HFE C282Y*; é o único método eficaz na insuficiência renal e garante o tratamento, mas é mais caro. Ambos os tratamentos produzem remissão completa e, particularmente na PCT esporádica, podem prevenir a recidiva. Todavia, o acompanhamento prolongado deve levar em conta a possibilidade de recidiva e os pacientes em remissão podem se beneficiar de uma revisão anual. Os pacientes com doença hepática significativa, hemocromatose familiar ou outras doenças associadas, devem ser tratados por um especialista apropriado.

A determinação do tipo de PCT é mais bem realizada por análise mutacional do gene *UROD*. No entanto, não é essencial para o acompanhamento clínico. O tratamento é o mesmo para ambos os tipos, enquanto a baixa penetrância clínica, a ausência de sintomas potencialmente fatais e a disponibilidade de tratamentos eficazes sugerem a dificuldade de se justificar a análise mutacional de estudos de famílias, exceto, talvez, para as raras famílias em que mais de um indivíduo tem PCT aparente.

Porfíria hepatoeritropoiética. Esta é uma variante rara de PCT familiar em que os pacientes são homo- ou heteroalélicos para mutações no gene *UROD*. A atividade da uroporfirinogênio descarboxilase é acentuadamente diminuída em todos os tecidos, embora o fígado pareça ser a principal fonte do excesso de porfirinas. As lesões cutâneas geralmente aparecem na primeira infância e são idênticas às dos pacientes com PCT. Elas persistem e, muito raramente, tornam-se tão severas e desfigurantes como em CEP. Outros órgãos são raramente afetados. Embora a anemia severa tenha sido descrita em HEP, a maioria dos pacientes não apresenta anormalidades hematológicas significativas. A diferenciação de outras porfirias de início precoce requer a análise de porfirinas urinárias, fecais e eritrocitárias, com a quantificação da atividade de *UROD* eritrocitário e/ou análise mutacional do gene *UROD*. A fotoproteção é o único tratamento eficaz. Não existe associação com sobrecarga de ferro e os pacientes não respondem à flebotomia ou cloroquina. Para a maioria dos pacientes, a doença não parece afetar a sobrevivência.

Porfíria eritropoiética congênita. A porfíria eritropoiética congênita (CEP), ou doença de Gunther, é uma porfíria bolhosa rara, com prevalência, no Reino Unido, de 1 em 3 milhões. É pan-étnica, embora, assim como a prevalência de outras doenças autossômicas recessivas, seja maior nas comunidades em que a consanguinidade é comum. A acentuada deficiência de *UROS* resulta no acúmulo de grandes quantidades de uroporfirina I, formada pela ciclização não enzimática da HMB, e, em menor grau, de coproporfirina I. A principal fonte do excesso de produção de porfirinas é a medula óssea, com menos de 1% sendo produzida a partir de outros tecidos. A severidade da doença varia de hidropsia fetal, resultante de anemia hemolítica no útero, às formas de início tardio em que a doença se manifesta no final da infância e em adultos jovens. A severidade parece se correlacionar ao nível de atividade enzimática residual, com a deficiência mais marcante resultando em concentrações muito altas de porfirinas plasmáticas e eritrocitárias, que resultam em duas consequências patofisiológicas principais: fotossensibilidade da pele acentuada e anemia hemolítica com eritropoiese ineficaz e esplenomegalia. A maioria das porfirinas é liberada de células destruídas na medula óssea, mas algumas são liberadas dos eritrócitos sequestrados e destruídos pelo baço. A anemia hemolítica associada a CEP, que pode ser causada por danos induzidos por porfirinas às membranas das células eritroides, estimula ainda mais a eritropoiese, aumentando a superprodução de porfirinas.

A maioria dos pacientes apresenta os sintomas logo após o nascimento, com bolhas na pele, eventualmente em resposta ao tratamento de fototerapia para hiperbilirrubinemia neonatal, e coloração vermelha amarronzada em suas fraldas. As lesões cutâneas são mais severas e extensas do que em outras porfirias bolhosas e o dano progressivo pode levar à fotomutilação, afetando orelhas, nariz, pálpebras e dedos. As porfirinas também se acumulam nos ossos e dentes, causando descoloração, conhecida como eritrodontia – dentes marrom-avermelhados que fluorescem em vermelho sob luz UV. A hiperplasia da medula óssea pode levar a lesões osteolíticas. Outras anormalidades esqueléticas incluem densidade óssea diminuída, possivelmente resultante de baixa vitamina D devido à restrição de luz solar, levando a fraturas patológicas. As mãos são, com frequência, severamente afetadas, com contratura, atrofia e reabsorção óssea das falanges terminais.

O fenótipo variável determina a abordagem terapêutica e, no início do curso da doença, a análise mutacional do gene *UROS* pode fornecer informação útil, já que existe alguma correlação entre genótipo e fenótipo. A homozigose para uma mutação presente em cerca de 30% dos alelos CEP, *C73R*, está relacionada a um prognóstico particularmente ruim. Dependendo da combinação das mutações, essa informação pode ser usada para classificar a provável severidade clínica, como leve, moderada ou severa, e prever as prováveis necessidades de tratamento. A análise mutacional pode também ser necessária para o diagnóstico pré-natal.

Assim como com outras porfirias cutâneas, a base do tratamento é a prevenção de luz solar; medidas especiais, tais como a instalação de filtros nas janelas das casas e dos carros, podem ser necessárias. O tratamento agressivo de quaisquer lesões infectadas com antibióticos é essencial. Transfusões sanguíneas regulares voltadas para a manutenção do hematócrito acima de 33% suprimem a eritropoiese e podem diminuir, com sucesso, a produção de porfirinas e melhorar a fotossensibilidade. Nos pacientes com anemia dependentes de transfusão, é essencial usar desferroxamina ou outro quelante de ferro para controlar o acúmulo de ferro, que foi uma causa de morte importante no passado. Caso o hiperesplenismo ocorra, a esplenectomia pode

reduzir a hemólise e a necessidade de transfusão. Outras modalidades de tratamento reportadas em números pequenos de pacientes individuais, e que se mostram de benefício limitado, incluem β -caroteno, carvão ativado oral, terapia de adsorção do plasma, hidroxiureia e infusão de hematina. A doença esquelética pode ser acompanhada com tratamento com bifosfonato e suplementação de vitamina D quando a deficiência for evidente. Vitamina D profilática deve também ser considerada.

O transplante alogênico de medula óssea (BMT) foi realizado com sucesso em mais de dez pacientes com CEP, resultando em uma diminuição acentuada da produção de porfirinas e fotossensibilidade em todos os casos. A principal limitação é a disponibilidade de doadores disponíveis. O uso de células de um doador heterozigoto não parece afetar o resultado. Os principais riscos são a morbidade e a mortalidade associadas ao próprio procedimento, e o transplante de medula óssea deve, portanto, ser reservado para os pacientes mais severamente afetados. Os cuidados clínicos de pacientes com CEP devem ser fornecidos por uma equipe multidisciplinar, incluindo dermatologista, hematologista, oftalmologista e um especialista em porfiria, de modo a acompanhar e fazer com que os pacientes e suas famílias sejam informados das decisões sobre esta forma de tratamento.

A terapia gênica para as porfirias eritropoiéticas, particularmente CEP, está sendo intensamente pesquisada. O sucesso do BMT indica que a introdução de enzimas ativas em um número suficiente de células deficientes por transformação *ex vivo* deve ser curativa. A metodologia de entrega de genes tem funcionado para outras doenças da medula óssea, por exemplo, imunodeficiência combinada severa ligada ao X.

Protoporfiria eritropoiética e protoporfiria dominante ligada ao X

Dois porfirias clinicamente indistinguíveis apresentam fotossensibilidade aguda sem fragilidade da pele. Em ambas, a fotossensibilidade resulta do acúmulo de protoporfirina na pele. A concentração de protoporfirina também se encontra aumentada nos eritrócitos, plasma, fígado e outros tecidos. A maioria dos pacientes com este quadro clínico tem protoporfiria eritropoiética (EPP), mas cerca de 5% tem XLDPP.

O excesso de protoporfirina é produzido principalmente ou, em XLDPP, exclusivamente por células eritroides na medula óssea. Na EPP, o acúmulo de protoporfirina resulta de uma diminuição da atividade de ferroquelatase (FECH) a valores menores do que 35% do normal. Quase todos os pacientes são heterozigotos compostos de um vasto número de mutações no gene *FECH*, que abolem ou severamente diminuem a atividade de FECH e um alelo hipomórfico (*FECH* IVS3-48C), que tem aproximadamente três quartos da atividade do alelo normal e está presente em aproximadamente 10% dos europeus brancos, 30-45% dos asiáticos e < 3% dos africanos. Cerca de 3% dos pacientes não tem o alelo hipomórfico, mas tem mutações *FECH* em ambos os alelos, e pelo menos um deles mantém alguma atividade de FECH. Dentro das famílias, a EPP segrega como uma doença autossômica recessiva que pode apresentar herança pseudodominante em populações em que a frequência do alelo hipomórfico é alta. Uma forma de EPP de início tardio, associada à mielodisplasia ou doença mieloproliferativa e causada por mutação *FECH* somática adquirida, também tem sido descrita.

A protoporfiria dominante ligada ao X é causada por mutações no gene *ALAS2*, que interrompe a região C-terminal da *ALAS2* eritroide, aumentando, portanto, sua atividade e levando à formação aumentada de protoporfirina. Diferentemente da EPP, a atividade de FECH é normal, o que permite a conversão de parte da protoporfirina que se acumula a zinco-protoporfirina. As famílias normalmente apresentam herança através de várias gerações. Este padrão é incomum na EPP e é um importante indicador da possível presença de XLDPP. Como esperado para uma mutação de ganho de função em um cromossomo X, ambos os sexos são afetados de forma similar, embora a inativação direcionada do cromossomo mutante possa levar à doença leve ou ausência de doença em um número pequeno de mulheres.

O diagnóstico de ambas as doenças pode ser estabelecido pela demonstração de um aumento na protoporfirina eritrocitária, usando um método que distingue entre protoporfirina livre e a quelada ao zinco, que é a forma predominante em eritrócitos normais e deficientes em ferro. Na EPP, quase toda a protoporfirina está na forma livre; mais de 15% de zinco-protoporfirina em um paciente com protoporfirina total acentuadamente aumentada indica possível XLDPP, na qual a zinco-protoporfirina se forma a partir de 20 a 70% do total (Fig. 28.2). A análise mutacional de *ALAS2* é necessária para confirmar um diagnóstico de XLDPP. A protoporfirina é aumentada no plasma em EPP e XLDPP e tem um pico de emissão de fluorescência a 626-635 nm. A excreção de protoporfirina fecal é aumentada em cerca de 40% dos pacientes com EPP e em alguns dos pacientes com XLDPP, mas não é específica para nenhuma das doenças e tem um valor diagnóstico limitado. A protoporfirina é hidrofóbica e não é excretada na urina, o que, portanto, não pode ser usado para diagnosticar ou excluir EPP ou XLDPP.

Sintomas e sinais na pele

Ambas as condições são caracterizadas por fotossensibilidade aguda ao longo da vida com dor e formação de edema na pele exposta ao sol, geralmente se tornando evidente dentro dos dois primeiros anos de vida. Embora os sintomas tipicamente apareçam na primeira infância, o diagnóstico pode ser adiado por alguns anos a menos que exista uma história familiar. Os

pacientes informam história característica de dor de queimadura em minutos de exposição à luz solar, que pode ser aliviada somente com água fria ou toalhas úmidas. Pode também existir um fenômeno iniciador, em que a exposição à luz solar sensibiliza a pele, diminuindo a tolerância à luz solar nos momentos subsequentes. O edema aparente imediatamente após a exposição geralmente está solucionado no momento em que um médico vê a criança, por isso a dificuldade no diagnóstico. Com a exposição prolongada, uma reação eritematosa ou mesmo bolhas podem ocorrer. Com o tempo, os pacientes desenvolvem lesões cutâneas crônicas com a aparência espessa e encerada. A exposição crônica da face resulta em cicatrização linear da testa e das bochechas, com enrugamento ao redor da boca (Fig. 28.4). Eventualmente, o espessamento acentuado da pele se desenvolve nas articulações das mãos e dos dedos.



A



B

FIGURA 28.4 ■ Lesões cutâneas associadas à exposição crônica à luz solar na protoporfiria eritropoiética. (A) Cicatrizes lineares e encaroçadas na testa. (B) Dorso das mãos e dedos mostrando acentuado espessamento da pele com uma aparência liquenóide e encerada.

A fotossensibilidade aguda severa tem um efeito adverso grave na qualidade de vida, algumas vezes piorado pelo diagnóstico demorado ou incorreto. A infância pode ser um período particularmente difícil e os pacientes adultos frequentemente declaram que não querem ter filhos, caso eles tenham que passar por uma experiência similar.

Tratamento

A prevenção de luz solar é a base do acompanhamento da fotossensibilidade aguda induzida por protoporfirina. O vestuário para áreas externas deve incluir peças longas para cobrir braços e pernas, um chapéu de abas largas (ou boné com um tecido cobrindo o pescoço), sapatos fechados e luvas, se possível. Cremes com filtro solar devem ser formulados para bloquear comprimentos de onda ao redor de 400-420 nm. Os mais eficazes são os que contêm dióxido de titânio, que atua como um refletor, e um produto especialmente formulado disponível em versões com cor (coral, bege e café) está disponível no Reino Unido (Tayside Pharmaceuticals, Ninewells, Dundee). Quando há falha na prevenção, compressas frias e aplicação de cremes corticosteroides locais nas áreas afetadas podem fornecer alívio sintomático. Anti-histamínicos podem também fornecer algum alívio por reduzir a liberação imediata de histamina pelos mastócitos.

Vários tratamentos específicos têm sido propostos, embora nenhum seja completamente seguro. O mais promissor é a terapia de UV de faixa estreita, que induz a tolerância à luz solar equivalente ao fator de proteção solar (SPF) 8. O tratamento eficaz é limitado pela disponibilidade de equipamento e pela necessidade de terapia regular. Mais tradicionalmente, deve-se oferecer aos pacientes uma tentativa de tratamento com β -caroteno, que se acredita que funcione eliminando radicais de oxigênio e/ou interferindo na absorvância de luz pela protoporfirina. A eficácia é variável, com uma proporção significativa de pacientes não reportando qualquer benefício. Contudo, é importante assegurar uma dose adequada entre 100 e 300 mg/dia, suficiente para atingir concentrações plasmáticas de 11-15 $\mu\text{mol/L}$ (6-8 mg/L). Atualmente, bronzeadores hormonais com bases em análogos de hormônios estimuladores de α -melanócitos (α -MSH) estão sendo investigados como tratamento e têm se mostrado promissores nos ensaios preliminares.

Transplante de medula óssea (BMT) também tem sido usado com sucesso em vários pacientes com EPP, ou para tratar uma malignidade hematológica coexistente ou para proteger um fígado transplantado de recidiva de hepatopatia protoporfírica (a seguir). Embora na maioria dos pacientes com EPP o risco de BMT supere os benefícios, se for possível identificar pacientes com um maior risco de doença hepática protoporfírica, o BMT poderia ser utilizado para curar a doença e eliminar a necessidade de transplante de fígado.

Complicações crônicas e seu acompanhamento

Anemia normocrômica microcítica leve, que está associada a índices de ferro reduzidos, é comum em ambas as doenças, afetando até um terço dos pacientes com EPP. Estudos de medula óssea mostram sideroblastos difusos e acúmulo de ferro no espaço intermembranar mitocondrial, sugerindo utilização defeituosa de ferro para a síntese de heme. Portanto, é improvável que a terapia com ferro resolva a anemia e, em alguns casos, tem sido reportada a piora da fotossensibilidade.

A complicação mais grave de EPP e XLDPP é a doença hepática protoporfírica progressiva, que afeta 1-2% dos pacientes e pode levar à insuficiência hepática aguda severa. O excesso de protoporfirina é excretado via trato biliar e depósitos de protoporfirina estão presentes nos hepatócitos de muitos pacientes. Em uma minoria, isso leva a dano hepático que, embora inicialmente leve como indicado pelos aumentos pequenos nas atividades de transaminase plasmática, irá progredir, em alguns casos, para cirrose. A deterioração subsequente resulta em icterícia colestática e dor abdominal que pode ser similar a dor neurovisceral característica das porfirias agudas. O hiperesplenismo e a hemólise secundária estimulam a eritropoiese e, em combinação com a excreção diminuída de protoporfirina biliar, resulta em concentrações aumentadas de protoporfirina eritrocitária e piora da fotossensibilidade. Esta insuficiência hepática fulminante ou descompensada é geralmente fatal a menos que os pacientes recebam um transplante de fígado. Os riscos perioperatórios incluem queimaduras fototóxicas como resultado de níveis elevados de protoporfirina circulante. Isso pode ser reduzido por tratamentos pré-operatórios que reduzam as concentrações de protoporfirina; a filtragem da luz nos centros cirúrgicos é essencial. Além disso, os pacientes estão em risco de dano neuronal, que resultam em dor abdominal, e neuropatia motora profunda, que requer ventilação. Finalmente, a doença hepática protoporfírica pode recidivar no fígado transplantado e, nestas circunstâncias, o transplante de medula óssea para corrigir os defeitos metabólicos e prevenir lesões hepáticas futuras é a única opção viável.

Não existe nenhuma forma segura de prever quais pacientes estão em risco de doença hepática severa, embora pareça haver um risco aumentado em pacientes com XLDPP e em pacientes com EPP verdadeiramente autossômica recessiva (mutações em ambos os alelos *FECH*). Todos os pacientes devem, portanto, ser vistos regularmente ao longo de suas vidas por um especialista em porfiria para monitorar tanto as concentrações de protoporfirina eritrocitária como a função hepática. Os pacientes nos quais a função hepática é normal, ou aqueles em que as concentrações de protoporfirina são acentuadamente aumentadas, devem ser encaminhados para um hepatologista para avaliação completa e biópsia de fígado. Neste estágio, deve-se instituir o tratamento para impedir o dano hepático progressivo causado pelas crescentes concentrações de protoporfirina. Isso deve incluir evitar álcool, medidas para aumentar a excreção de protoporfirina, tal como colestiramina oral, carvão ativado ou ácidos biliares (ácidos ursodesoxicólico ou quenodesoxicólico). Em pacientes com insuficiência hepática incipiente, isso deve ser combinado com medidas para reduzir a produção de protoporfirina usando hipertransfusão ou infusão de hematina para suprimir a eritropoiese. Finalmente, a transfusão de troca e a plasmaférese podem ser usadas para reduzir as concentrações de protoporfirina circulante imediatamente antes do transplante.

DOENÇAS SECUNDÁRIAS DO METABOLISMO DAS PORFIRINAS

Anormalidades na produção e excreção de porfirinas podem ocorrer como uma manifestação secundária de um grande número de doenças que não são porfirias (Tabela 28.6). Estes distúrbios secundários do metabolismo das porfirinas são geralmente leves, mas juntos são muito mais comuns do que as porfirias hereditárias e podem causar confusão clínica e diagnóstica a menos que reconhecidas pelo que são.

TABELA 28.6 Desordens secundárias do metabolismo das porfirinas

Anormalidades das porfirinas	Doença	Diferenciação das porfirias
Coproporfirinas I e III aumentadas na urina	Disfunção hepatobiliar Doença hepática crônica Álcool, drogas Doença severa, infecções	PBG/ALA urinários normais Porfirina plasmática normal Porfirinas fecais normais
Porfirinas dicarboxílicas aumentadas nas fezes	Heme aumentado no intestino: dieta ou sangramento	Coproporfirina fecal normal Porfirinas eritrocitária e plasmática normais Porfirinas urinárias normais
Zinco-protoporfirina eritrocitária aumentada	Deficiência de ferro Anemias hemolíticas e outras anemias Envenenamento por chumbo	Protoporfirina eritrocitária livre normal ou levemente aumentada Porfirina plasmática normal
ALA e coproporfirina III urinárias aumentadas	Envenenamento por chumbo	PBG normal ou muito menos aumentado do que ALA Chumbo no sangue aumentado
Porfirina plasmática aumentada	Insuficiência renal crônica (particularmente hemodiálise em longo prazo) Icterícia colestática	Porfirinas fecais normais

A excreção de coproporfirina urinária pode estar aumentada em qualquer doença que comprometa a excreção hepatobiliar, pela ingestão de álcool e fármacos que induzam as isoformas de citocromo P450, no envenenamento por chumbo, outros

metais pesados e hidrocarbonetos halogenados, e em muitas doenças severas, incluindo infecções. Em indivíduos normais, a coproporfirina I predomina na bile, enquanto o isômero III é excretado principalmente na urina. Quando a excreção biliar diminui, a proporção de coproporfirina I aumenta na urina. No alcoolismo sem complicações de doenças hepáticas e no envenenamento por chumbo, a excreção urinária de coproporfirina III está aumentada. Na síndrome de Dubin-Johnson, a coproporfirina I corresponde a 80% ou mais da excreção de coproporfirina urinária total, que é, em geral, normal ou próxima do normal: este padrão tem sido considerado como diagnóstico e distinto dos padrões encontrados na síndrome de Rotor e na colestase biliar primária, que se assemelham aos de outras doenças hepatobiliares.

Quando apenas a porfirina urinária total é quantificada, a coproporfinúria secundária pode sugerir a presença de uma porfiria, mas pode ser prontamente distinguida pela demonstração de PBG e ALA urinários e excreção de porfirina fecal normais, com a medida de chumbo sanguíneo, se aumentada, a coproporfirina III ou ALA sugerindo envenenamento por chumbo.

O heme é metabolizado pela microbiota intestinal à protoporfirina e a porfirinas dicarboxílicas relacionadas. Portanto, mesmo pequenos aumentos no conteúdo intestinal de heme, que podem não ser grandes o bastante ou ocorrer suficientemente distantes no intestino para produzir um teste positivo de sangue oculto, podem aumentar o conteúdo total de porfirina nas fezes. O fracionamento por HPLC mostra que o aumento é causado inteiramente por porfirinas dicarboxílicas. Desde que uma fonte alimentar do heme extra possa ser excluída, este achado pode indicar sangramento do trato digestivo de importância patológica.

As concentrações de porfirina eritrocitária estão aumentadas na deficiência de ferro, algumas outras anemias e no envenenamento por chumbo. Nestas doenças, a porfirina eritrocitária é quase que inteiramente zinco-protoporfirina e as concentrações de porfirina plasmática são normais. Em alguns pacientes com deficiência de ferro, o conteúdo de porfirina fecal pode também estar aumentado por sangramento gastrointestinal.

As concentrações de porfirina plasmática estão aumentadas na icterícia colestática e na doença renal crônica. Os pacientes em hemodiálise por um longo período podem desenvolver uma dermatose bolhosa na pele exposta ao Sol que se assemelha à PCT. Uma vez que PCT também está associada a doenças renais em estágio terminal, e pode ser tratada com sucesso pela diminuição das reservas de ferro hepático, é importante distinguir entre as duas doenças. As uroporfirinas plasmáticas e as porfirinas heptacarboxílicas estão aumentadas em ambas, embora geralmente em um maior grau na PCT. A isocoproporfirina fecal está aumentada somente na PCT e sua avaliação é mais confiável do que a análise de porfirina plasmática para identificar PCT nestes pacientes.

CONCLUSÃO

As porfirias são doenças metabólicas caracterizadas bioquimicamente pela produção excessiva de porfirinas e seus precursores como resultado de defeitos nas enzimas que participam da síntese do heme. A diminuição da síntese de heme leva ao aumento da atividade da enzima controladora da velocidade de reação, ácido 5-aminolevulínico sintase, e ao acúmulo de substâncias envolvidas na via antes do bloqueio. As porfirias podem ser classificadas em agudas (caracterizadas por crises de natureza predominantemente neuroviscerais) e crônicas (caracterizadas por fotossensibilidade). Algumas exibem ambas as características. Elas podem ser diferenciadas pelo padrão de excreção de porfirinas, que é único para cada uma das doenças.

Leitura complementar

Anderson KE, Sassa S, Bishop DF et al. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WZ et al. editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2961-3062.

Um capítulo completo e de fácil leitura sobre porfirias em um livro completo sobre doenças metabólicas hereditárias.

Badminton MN, Whatley SD, Deacon AC et al. The porphyrias and other disorders of porphyrin metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2012. p. 1031-55.

Este capítulo, em um livro-texto de bioquímica clínica muito conhecido, enfatiza a metodologia laboratorial.

Deacon, AC, Elder GH, ACP Best Practice No. 165: front line tests for the investigation of suspected Porphyria. J Clin Pathol 2001;54:500-7.

Informações detalhadas sobre metodologia laboratorial usada na investigação de porfirias em laboratórios não especializados.

Desnick RJ, Astrin KH. Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. Br J Haematol 2002;117:779-95.

Revisão de CEP com uma seção detalhada sobre genética molecular, correlações genótipo-fenótipo e tratamento.

Deybach JC, Puy H. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis: think acute hepatic porphyria and vice versa. J Intern Med 2011;269:521-4.

Visão geral do mecanismo e do entendimento da situação atual relacionada a esta complicação das porfirias agudas, particularmente AIP.

Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau A-M et al. Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. Am J Hum Genet 2006;78:22-14.

Descrição do mecanismo molecular que fundamenta a penetrância em EPP, a contribuição e a origem filogenética deste polimorfismo e sua contribuição em grupos populacionais diferentes.

Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. Medicine (Baltimore) 2005;84:48-60.

Uma descrição clínica e avaliação detalhada de crises agudas a partir da primeira experiência.

Hift RJ, Peters TJ, Meissner PN. A review of the clinical presentation natural history and inheritance of variegate porphyria: its implausibility as the source of the 'Royal Malady' J Clin Pathol 2012;65:200-5.

Revisões de referência das evidências desses diagnósticos históricos baseados na vasta experiência de porfiria variegata na África do Sul.

Meyer UA, Schuurmans MM, Lindber RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. Semin Liver Dis 1998;18:43-52.

Revisão crítica dos dados experimentais das várias hipóteses da disfunção neurológica nas porfirias agudas e informações de experimentos usando o modelo de camundongo para AIP.

Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrias. Lancet 2010;375:924-37.

Revisão geral recente de um dos principais centros de porfirias na Europa.

Sarkany RP. The management of porphyria cutanea tarda. Clin Exp Dermatol 2001;26:225-32.

Revisão útil das opções de tratamento de pacientes com PCT.

Stein, P, Badminton M, Barth J et al. Best practice guidelines in the management of patients with inherited porphyria and their complications. Ann Clin Biochem 2013;50:217-23.

Visão consensual do tratamento de crises agudas de porfirias escrita por médicos que atuam no serviço clínico nacional de porfirias agudas severas no Reino Unido.

Whatley SD, Badminton M. The role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. Ann Clin Biochem 2013;50:204-16.

Revisão que trata do papel da genética no tratamento de porfirias.

Whatley SD, Ducamp S, Gouya L et al. C-Terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause a previously undefined type of human porphyria, X-linked dominant protoporphyria, without anemia or iron overload. Am J Hum Genet 2008;83:408-14.

Primeira descrição e caracterização desta nova porfiria.

Fontes de informação disponíveis na Internet

British Porphyria Association. www.porphyrria.org.uk.

Página da web de um grupo britânico de apoio a pacientes com links de outras associações de pacientes.

Cardiff Porphyria Service. www.cardiff-porphyrria.org.uk.

Página da web do departamento dos autores com informações sobre seus serviços e um link para a lista de medicamentos seguros atualizada anualmente.

The European Porphyria Network (EPNET). www.porphyrria-europe.org.

Página da web com detalhes de centros especializados em porfirias na Europa, informações para os pacientes em 12 idiomas diferentes, informações sobre o diagnóstico e tratamento e informações atualizadas regularmente sobre a prescrição segura nas porfirias agudas.

University of Cape Town Porphyria Service. www.porphyrria.uct.ac.za.

Página da web de um grupo especializado no acompanhamento de todas as porfirias, com informações para pacientes e profissionais. Seção particularmente útil sobre o tratamento dos pacientes.

Hemoglobinopatias

David C. Rees • Roopen Ayra

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

Estrutura e função da hemoglobina

Controle genético da síntese de hemoglobina

TALASSEMIAS

α -Talassemia

β -Talassemia

VARIANTES ESTRUTURAIS DA HEMOGLOBINA

Anemia falciforme

Outras variantes estruturais de hemoglobina

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS HEMOGLOBINOPATIAS

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do seu papel central no transporte de oxigênio, no século XIX, a hemoglobina tem despertado o fascínio tanto de cientistas como de médicos e é sem dúvidas a proteína humana mais amplamente estudada. Suas principais desordens, as talassemias e a anemia falciforme, resultantes de defeitos quantitativo e qualitativo, respectivamente, estão entre as doenças hereditárias graves mais comuns no homem e têm sido fundamentais nos esforços para entender a base molecular das doenças humanas.

Estima-se que cerca de 7% da população mundial carrega a mutação de pelo menos um tipo de hemoglobinopatia e que 400.000 bebês nascem anualmente com uma forma severa. Aproximadamente 230.000 bebês nascem a cada ano com anemia falciforme na África Subsaariana e 120.000 nascem com talassemia severa no sul e sudeste da Ásia. Existem fortes evidências epidemiológicas e experimentais de que as frequências extraordinariamente elevadas das hemoglobinopatias e sua distribuição geográfica são devidas à proteção relativa que elas oferecem contra a malária e suas graves complicações. Isso envolve principalmente maior sobrevivência e sucesso reprodutivo dos heterozigotos em comparação à população normal, que supera o sucesso reprodutivo reduzido dos homozigotos. A talassemia atinge frequências polimórficas (> 1%) em quase todas as populações, exceto as do norte da Europa e norte da Ásia, e os povos indígenas da Austrália, das Américas e do Ártico. As hemoglobinas anormais comuns têm distribuições mais limitadas (Fig. 29.1).

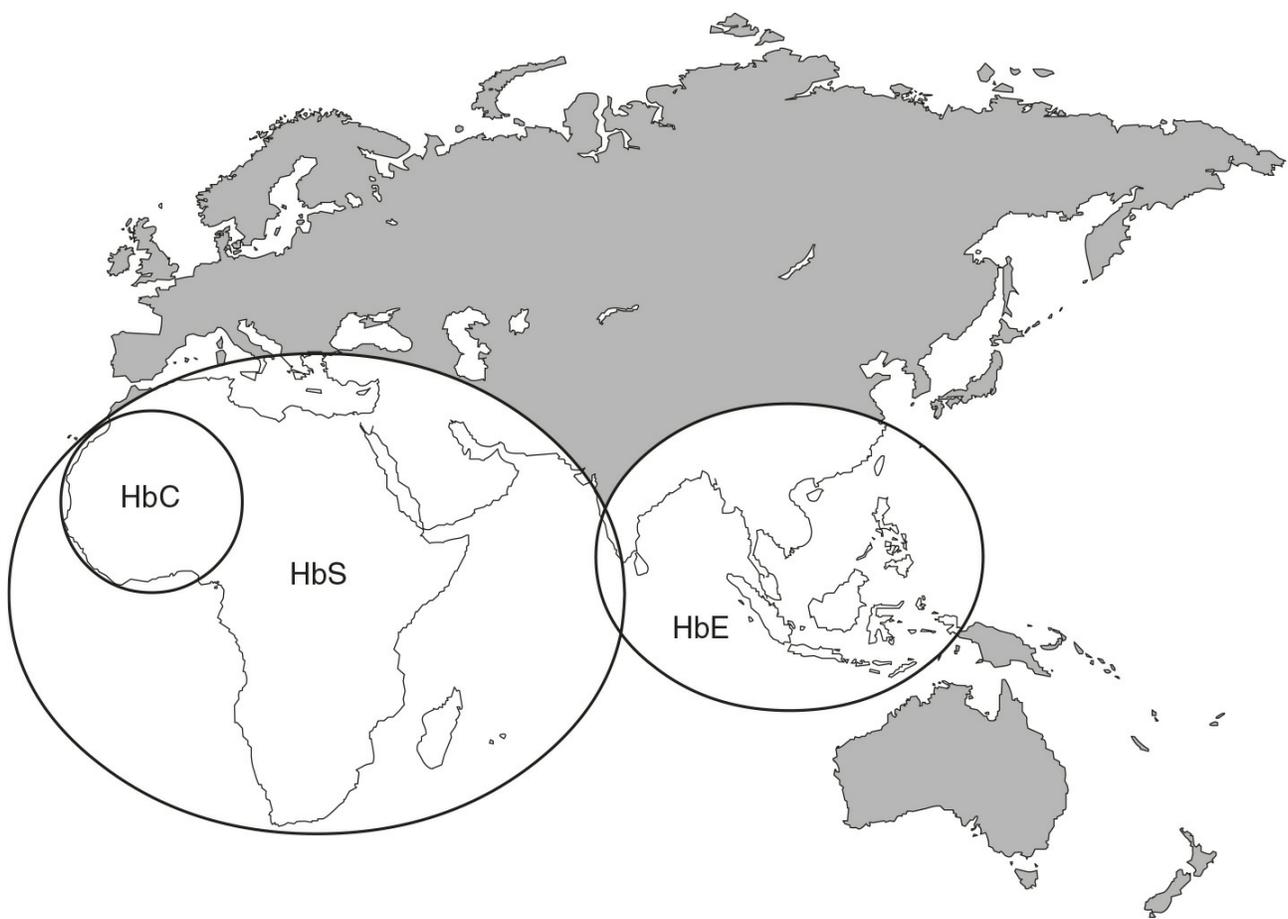


FIGURA 29.1 ■ Distribuição geográfica primária das hemoglobinas (Hb) S, C e E.

Como existe uma sobreposição considerável na distribuição mundial das talassemias e das variantes estruturais comuns da hemoglobina, a co-herança de mais de uma anormalidade da hemoglobina é comum. Isso gera uma faixa bastante diversa de fenótipos clínicos.

Estrutura e função da hemoglobina

A hemoglobina é um tetrâmero formado por duas cadeias α e duas cadeias β de globina ($\alpha_2\beta_2$). Uma molécula de heme, que contém ferro e pode se ligar ao oxigênio, está ligada a cada uma das cadeias de globina, em uma fenda hidrofóbica. A sequência de aminoácidos deste bolsão do heme exibe homologia marcante entre diferentes espécies de animais, sugerindo uma função específica e importante. Através do seu átomo de ferro, cada grupamento heme é capaz de se ligar a uma molécula de oxigênio. A ligação reversível do oxigênio à hemoglobina é alostérica, originando a forma característica da curva de dissociação do oxigênio (Fig. 29.2). Na ligação com o oxigênio, ocorrem mudanças conformacionais tanto nas cadeias individuais de globina como na estrutura tetramérica da hemoglobina. A principal alteração é a diminuição do espaço entre as duas cadeias β . O local em que isto ocorre é de fundamental importância funcional. O 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), o principal regulador da afinidade pelo oxigênio nos eritrócitos, liga-se a esta parte da molécula de hemoglobina. Com isto, ocorre a separação das duas cadeias β , favorecendo a conformação desoxigenada e, portanto, reduzindo a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. O fato de a afinidade pelo oxigênio estar frequentemente reduzida em pacientes com anemia é explicado pelo aumento adaptativo da concentração intracelular de 2,3-DPG. Isso aumenta a entrega de oxigênio aos tecidos e é uma das principais razões pelas quais os pacientes comumente toleram a anemia crônica com pouquíssimos sintomas. Por outro lado, a maior afinidade pelo oxigênio do sangue fetal necessária para manter o transporte de oxigênio materno-fetal adequado é, em grande parte, devida à β afinidade do 2,3-DPG pela hemoglobina fetal (HbF).

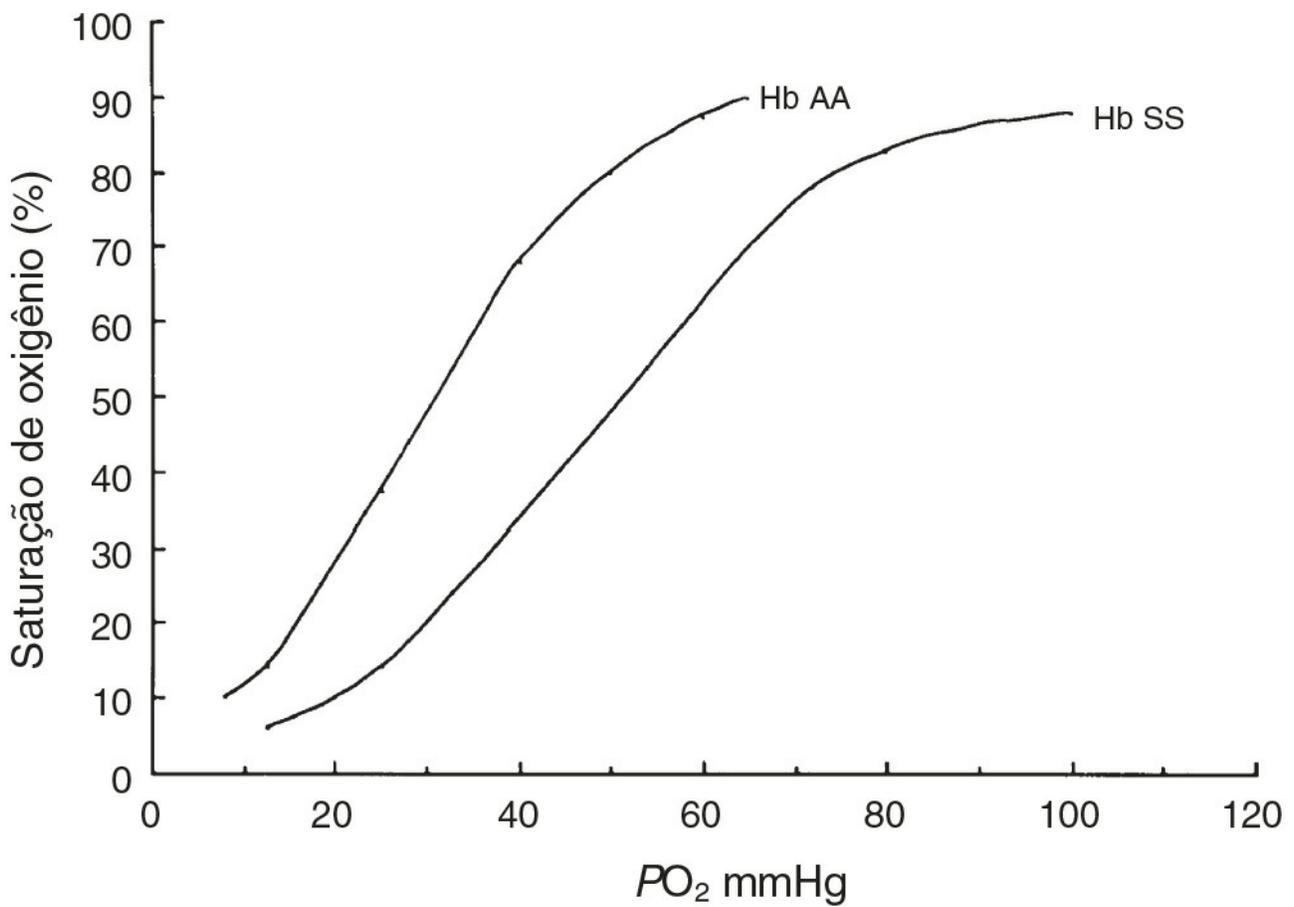


FIGURA 29.2 ■ Curvas de dissociação de oxigênio das hemoglobinas (Hb) normal (AA) e falciforme (SS).

Outra influência fisiológica importante sobre a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio é o efeito Bohr. Primeiramente reconhecido, na virada do século, por meio do efeito do dióxido de carbono na diminuição da afinidade pelo oxigênio do sangue, sabe-se atualmente que ele reflete a sensibilidade da ligação do oxigênio à hemoglobina em função de mudanças no pH sanguíneo. Um aumento na concentração do íon hidrogênio estabiliza a conformação desoxigenada da molécula de hemoglobina e, portanto, a acidose fisiológica resulta em uma redução na afinidade pelo oxigênio. Se a acidose é mantida, este efeito pode ser compensado pela redução da concentração intracelular de 2,3-DPG devido à modulação da glicólise no eritrócito. Diversas variantes hereditárias de hemoglobina que estabilizam a molécula na conformação oxi ou desoxi têm sido descritas. Em alguns casos, a interação com o 2,3-DPG ou o efeito Bohr é alterada.

Outro fator que afeta a função da hemoglobina é a temperatura. Um aumento da temperatura reduz a afinidade pelo oxigênio, enquanto uma redução aumenta a afinidade. Como o ser humano é normalmente isotérmico, geralmente são poucas as consequências em termos de adaptação fisiológica, embora, durante exercício, quando o consumo de oxigênio está aumentado, uma elevação de temperatura nos músculos, juntamente com um aumento da concentração de íon hidrogênio, favoreça a liberação de oxigênio pela hemoglobina. A hipotermia extrema tem muitas consequências adversas, incluindo aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, causando redução da entrega de oxigênio aos tecidos.

Controle genético da síntese de hemoglobina

As globinas humanas são codificadas pelos grupos (*clusters*) de genes α e β localizados nos cromossomos 16 e 11, respectivamente (Fig. 29.3). Os genes tipo α incluem um gene embrionário (ζ) e dois genes adultos (α_1 e α_2). Os genes tipo β incluem um gene embrionário (ϵ) e genes fetal (γ) e adultos (β e δ) duplicados. A expressão destes genes é regulada no desenvolvimento durante a fase fetal. O arranjo de genes tipo α e β em seus respectivos cromossomos reflete a ordem na qual eles são expressos. A mudança da síntese da globina embrionária para a fetal e, então, para a adulta parece ser controlada por interações entre vários fatores de transcrição, regiões controladoras de locus anterior ao grupo de genes e regiões promotoras dos genes individuais.

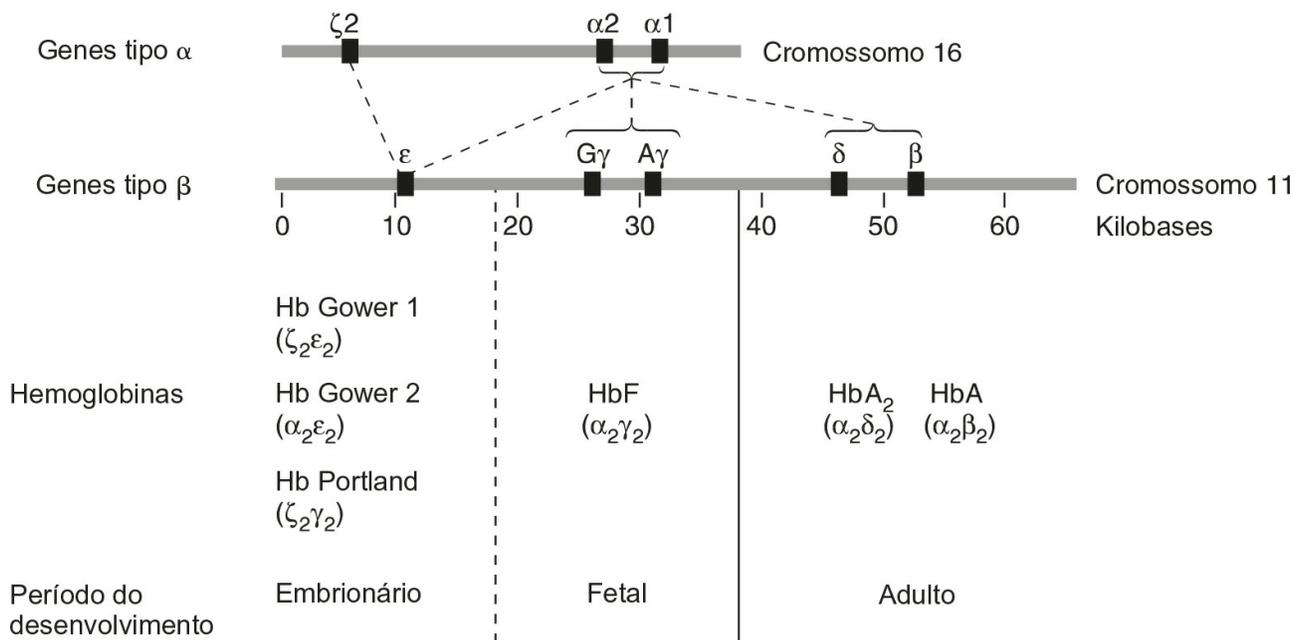


FIGURA 29.3 ■ Organização do grupo de genes de globina humana e mudanças da hemoglobina durante o desenvolvimento.

Normalmente, a síntese das cadeias tipo α e β é cuidadosamente equilibrada para evitar o acúmulo de cadeias de globina livres, embora não tenha sido esclarecido como este equilíbrio é mantido. Nas talassemias, em que este equilíbrio é gravemente alterado, o excesso de um tipo de cadeia de globina é fundamental para a patofisiologia.

A mudança na síntese de globina durante o desenvolvimento tem implicações importantes para a manifestação clínica das hemoglobinopatias. A falha completa da síntese de cadeia α , que, como os genes α são duplicados em cada cromossomo, ocorre somente quando existe perda de função envolvendo os quatro genes α , torna-se evidente na fase inicial da vida fetal. Por outro lado, mesmo que exista pouca ou nenhuma síntese de cadeia β normal, os efeitos não se manifestarão até a mudança de expressão do gene fetal γ para o gene adulto β ser concluída após o nascimento. Essa mudança é gradual e as anormalidades da síntese de β -globina raramente resultam em problemas clínicos antes dos 3 meses de idade. Reverter essa mudança e reativar a hemoglobina fetal tem também potencial curativo no tratamento de doenças causadas por mutações nos genes de β -globina.

TALASSEMIAS

As talassemias constituem uma das doenças recessivas autossômicas mais comuns em humanos, com aproximadamente 120.000 indivíduos severamente afetados nascendo anualmente no mundo. As formas mais comuns e com significado clínico são as α - e β -talassemias e a variante estrutural tipo β -talassemia, a hemoglobina E. Estas podem ser ainda subdivididas de acordo com a ausência de globina (talassemia α^0 ou β^0) ou com alguma preservação da síntese das cadeias de globina (talassemia α^+ ou β^+). No caso da α -talassemia, isto é ainda mais complicado pela duplicação dos genes α expressos. A α -talassemia é clinicamente importante somente quando três ou quatro genes de α -globina são perdidos. As consequências clínicas da talassemia em homocigotos (ou heterocigotos compostos) podem ser entendidas em termos do desequilíbrio da síntese das cadeias de globina resultante da ausência ou redução da síntese de α - ou β -globina. As cadeias de α - ou β -globina não pareadas são tóxicas e causam danos a eritrócitos em desenvolvimento, resultando em sua morte ainda na medula, o que é característico da talassemia e denominado eritropoiese ineficaz. Os heterocigotos não são afetados clinicamente e manifestam a doença como uma anemia leve com redução do tamanho dos eritrócitos e da concentração de hemoglobina. O aumento do desequilíbrio das cadeias de globina, que ocorre nos homocigotos e heterocigotos compostos, resulta em anemia mais grave e expansão da medula óssea, com correspondente aparecimento de sintomas.

Uma característica das síndromes da talassemia é sua marcante heterogeneidade fenotípica. Por mais de 20 anos, a base molecular da talassemia foi estudada e entendida em detalhes. O número de mutações identificadas como causadoras de talassemia é grande e continua a crescer. Porém, na maioria das populações, uma pequena faixa de 5 a 10 mutações diferentes de talassemia são responsáveis por cerca de 90% dos alelos mutantes encontrados em uma área específica.

α -Talassemia

Embora particularmente comum no sudeste da Ásia, onde as taxas de portadores podem atingir 50%, a α -talassemia é amplamente distribuída em todas as principais populações, exceto as do norte da Europa (Fig. 29.1). Os efeitos patofisiológicos da α -talassemia refletem o grau de comprometimento da produção de α -globina (Tabela 29.1). A maioria dos casos é devida a deleções envolvendo um ou ambos os genes de α -globina.

TABELA 29.1 Síndromes de α -talassemia

Fenótipo	Número de genes α funcionais	Genótipo ^a	% Hb Bart no nascimento	Inclusões de HbH
Normal	4	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	0	Nenhuma
Traço talassêmico α (menor)	3	$-\alpha/\alpha\alpha$	0 - 2	Nenhuma
	2	$-\alpha/-\alpha$ ou $--/\alpha\alpha$	2 - 8	Raras
Doença da HbH	1	$---/\alpha$	10 - 40	Numerosas
Hidropsia fetal da Hb Bart	0	$----$	80	Presentes em alguns casos

^a $-\alpha$, denota perda de função de um gene α em um cromossomo, i.e., talassemia α^+ .

$---$, denota perda de função de ambos os genes α em um cromossomo, i.e., talassemia α^0 .

A hidropsia fetal da hemoglobina Bart é a forma mais severa de α -talassemia, na qual os quatro genes α são afetados, abolindo ou diminuindo severamente a síntese da cadeia α . A doença se manifesta na fase fetal. Com a falha da produção normal de hemoglobina fetal ($\alpha_2\gamma_2$), as cadeias γ fetais em excesso se combinam, formando tetrâmeros (γ_4) reconhecidos eletroforeticamente como hemoglobina Bart. O feto só sobrevive no útero por causa da presença de quantidades elevadas da hemoglobina embrionária Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$); A hemoglobina Bart possui afinidade pelo oxigênio muito elevada e é ineficaz como transportadora de oxigênio. Na tentativa de compensar a entrega comprometida de oxigênio aos tecidos, ocorre eritroblastose com hematopoiese extramedular, o que resulta em aumento do fígado e do baço. A anemia funcional severa leva à hipóxia tecidual, permeabilidade capilar aumentada e falha cardíaca, que, por fim, leva à hidropsia fetal e morte no útero ou natimorto ao final da gestação.

A doença da hemoglobina H ocorre quando há perda da função de três dos quatro genes α . Existe síntese de cadeia α residual suficiente para permitir a produção de algumas hemoglobinas fetais e adultas normais e o desenvolvimento do feto é geralmente normal. Uma quantidade variável (10-40%) de Hb Bart é detectável no nascimento. Após o nascimento, as cadeias β excedentes formam tetrâmeros detectáveis eletroforeticamente como hemoglobina variante H rápida (β_4). A hemoglobina H (HbH) precipita no interior dos eritrócitos com a formação de corpos de inclusão, resultando em menor sobrevivência dos eritrócitos. A coloração destas inclusões com o corante redox azul de cresil brilhante é útil como teste diagnóstico. Os efeitos clínicos da doença da HbH variam consideravelmente. A maioria dos pacientes tem uma anemia hemolítica de leve a moderada, que pode se agravar durante a gestação ou a infecção pelo parvovírus B19, acompanhada de esplenomegalia. O crescimento e o desenvolvimento são geralmente normais. Como em outras anemias hemolíticas congênitas, existe uma maior tendência de formar cálculos biliares pigmentados.

Verifica-se que a hidropsia fetal da Hb Bart e a doença da HbH ocorrem somente quando pelo menos um dos genitores é portador do genótipo α^0 ($-\alpha\alpha$). Isso explica o fato de essas desordens ocorrerem principalmente no sul da China, sudeste da Ásia e leste do Mediterrâneo, onde a talassemia α^0 é prevalente, e não serem observadas em outras partes do mundo, por exemplo, África e Índia, onde a talassemia α^0 é muito rara.

Os indivíduos nos quais um ou dois genes α não são funcionais não são afetados clinicamente, embora eles apresentem índices de eritrócitos talassêmicos e traços de Hb Bart ao nascerem (Tabela 29.1). Esta forma de traço talassêmico α é muito comum na maioria das populações, com uma deleção de 3,7 kb sendo responsável pela maior parte dos casos. As formas de α -talassemia que não envolvem deleção vêm sendo cada vez mais identificadas à medida que a análise de DNA se torna mais amplamente utilizada e sofisticada.

β -Talassemia

A β -talassemia é prevalente em toda a África Tropical e do Norte, Mediterrâneo, Oriente Médio e grande parte do sul e sudeste da Ásia, incluindo a Índia (Fig. 29.1). Em algumas partes do mundo, por exemplo, Ciprus, a frequência de heterozigoto (portador) pode atingir 15%. Mais de 300 mutações diferentes do gene da β -globina ou seu promotor são conhecidas por causar β -talassemia, sendo a maior parte substituições de um único nucleotídeo (mutações pontuais) ou pequenas deleções. Geograficamente, elas segregam de forma não aleatória, de forma que quatro ou cinco mutações específicas são responsáveis pela maioria dos genes de β -talassemia em grupos étnicos ou geográficos individuais. Cada mutação ocorre tipicamente em um único haplótipo do gene de β -globina, sugerindo que, na maior parte dos casos, historicamente as mutações individuais de β -talassemia surgiram em um único momento.

Embora as talassemias α e β compartilhem síntese reduzida de cadeia de globina, a patogênese da anemia nas formas severas destas doenças é distinta. Nas formas severas de β -talassemia (β -talassemia major), existe comprometimento severo ou ausência da produção de cadeia β . Como consequência, as cadeias α excedentes se acumulam e precipitam nos precursores dos eritrócitos, resultando em sua destruição no interior da medula óssea. Existe também um grau de redução de sobrevivência dos eritrócitos, embora a eritropoiese ineficaz predomine. Eritrócitos contendo hemoglobina fetal (HbF) sobrevivem preferencialmente, uma vez que existe menos desequilíbrio das cadeias de globina. A anemia produz hipóxia tecidual, o que estimula a produção de eritropoietina e intensa expansão da eritropoiese na medula óssea e em sítios extramedulares.

Se não tratada, a β -talassemia major leva à anemia severa, má evolução ponderal, comprometimento do crescimento e deformidades esqueléticas, com morte na primeira infância. Como resultado da expansão da eritropoiese, existem deformidades ósseas e aumento do fígado e do baço. A expansão medular dos ossos da face e do crânio origina uma fácies “talassêmica” característica, dentes espaçados e proeminência frontal. Com o surgimento de uma terapia efetiva, atualmente este quadro é raramente visto nos países desenvolvidos. O tratamento da β -talassemia major inclui transfusão sanguínea regular para manter a hemoglobina acima de 95 g/L. Neste nível de hemoglobina, a deformidade esquelética e o hiperesplenismo devido à anemia são minimizados. Sangue livre de leucócitos deve ser usado para evitar aloimunização contra antígenos leucocitários. O sangue deve ser compatível com uma faixa estendida de grupamentos sanguíneos, incluindo ABO, Rh e Kell, para reduzir a frequência de formação de aloanticorpo.

Uma complicação inevitável de múltiplas transfusões de eritrócitos é o acúmulo de ferro. Se não tratado, isso leva à deposição de ferro por todo o corpo, o que pode causar disfunção endócrina com diabetes, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipoparatiroidismo e, por fim, morte devido a insuficiência cardíaca e lesão hepática. Isso pode ser evitado pelo uso de quelantes de ferro. A desferroxamina, que aumenta a excreção urinária e fecal de ferro, é administrada por via parenteral, geralmente por infusão subcutânea contínua durante a noite, já que é ineficaz por via oral. O ácido ascórbico, quando administrado com a desferroxamina, pode aumentar a excreção urinária de ferro. A eficácia clínica da desferroxamina é limitada por sua rota subcutânea de administração e dois quelantes orais de ferro são atualmente licenciados para uso. A deferiprona é provavelmente menos eficaz do que a desferroxamina na remoção de ferro hepático mas pode ser particularmente eficaz na remoção de ferro cardíaco, e pode ser usada em combinação com a desferroxamina. Os efeitos colaterais incluem artropatia e neutropenia imprevisível, sendo o monitoramento semanal pelo hemograma completo recomendado para aqueles que fazem uso deste medicamento. O deferasirox é um quelante oral mais recente com eficácia similar à da desferroxamina e um bom perfil de segurança. O grau de sobrecarga de ferro e a eficácia da quelação podem ser monitorados pela concentração de ferritina sérica, biópsia hepática para quantificar o ferro e medidas não invasivas usando imagem por ressonância nuclear magnética (RNM) e o dispositivo supercondutor de interferência quântica. (SQUID). RNM cardíaco e hepático, empregando os protocolos T2* e R2, está em uso crescente. A quantificação precisa do volume de sangue transfundido é também importante na estimativa do grau de sobrecarga de ferro.

Com transfusão adequada e terapia de quelação, a maioria das crianças com β -talassemia major atingem crescimento normal e desenvolvimento sexual e sobrevivem bem na vida adulta. O transplante alogênico de medula óssea de irmãos antígeno leucocitário humano (HLA)-compatíveis tem sido utilizado com sucesso notável no tratamento de β -talassemia major. Os melhores resultados, com taxas de sobrevivência livre da doença de até 95%, têm sido obtidos em crianças mais novas com pouca ou nenhuma evidência de lesão em órgão-alvo devido à sobrecarga de ferro. Estudos de terapia gênica estão sendo realizados na França e nos Estados Unidos, com um paciente até o momento se tornando, com sucesso, independente de transfusão, embora com um clone celular predominante devido à ativação indesejada de um potencial oncogene.

Como em outras síndromes de talassemia, existe considerável heterogeneidade na expressão clínica de mutações no gene da β -globina. Muito desta heterogeneidade é inexplicado, mas dois fatores foram identificados: primeiro, o grau de comprometimento da produção de β -globina, o que reflete a natureza da mutação genética de base, e, segundo, a co-herança de outros determinantes genéticos cruzados que modificam a severidade clínica. Mutações que comprometem severamente ou abolem a síntese de β -globina (talassemia β^0) incluem as que impedem o processamento normal do mRNA (mutações em sítios de junção ou sítios crípticos de *splicing*) ou as que geram um mRNA não funcional por término de tradução prematuro (mutações sem sentido – mutações *nonsense*), bem como pequenas deleções ou inserções de nucleotídeos que resultam no código genético de trincas normal, porém lido fora da sequência normal (mutações de troca de fase de leitura – mutações *frameshift*). Outras mutações, no promotor da cadeia de β -globina, por exemplo, que alteram o nível de expressão gênica (mutações transcrpcionais), normalmente resultam em redução em vez de ausência de síntese de β -globina (talassemia β^+ ou β^{++}). Entre os fatores genéticos independentes que aumentam os efeitos clínicos da β -talassemia estão a co-herança de α -talassemia, que repara parcialmente o desequilíbrio na síntese das cadeias de globina e, portanto, resulta em eritropoiese menos ineficaz, e persistência hereditária de hemoglobina fetal (HPFH). A HPFH pode estar diretamente associada ao grupo de β -globina e sua causa inclui grandes deleções e mutações pontuais nas regiões promotoras dos genes de γ -globina. Três outros lócus importantes que controlam as concentrações de HbF já foram identificados: o polimorfismo *XmnI*, na região

promotora dos genes γ -globina, o locus HMIP, no cromossomo 6q23.3, e *BCL11A*, no cromossomo 2. Estes fatores são responsáveis por alguns casos de síndrome de talassemia intermédia clínica, na qual existe grau variável de anemia, sem dependência de transfusões sanguíneas regulares ([Quadro 29.1](#)).

QUADRO 29.1

Causas de β -talassemia intermédia

β -Talassemia homozigota

- Talassemia β^{++} homozigota
- Talassemia β^{+}/β^{+} heterozigota composta
- Co-herança de α -talassemia
- Co-herança de fatores que promovem o aumento da síntese de HbF

β -Talassemia heterozigota

- Co-herança de genes de α -globina triplicados ($\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ou $\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$)
- β -Talassemia dominante

$\delta\beta$ -Talassemia

- $\delta\beta$ -Talassemia homozota
- $\delta\beta$ -Talassemia/ β -talassemia heterozigota

O estado heterozigoto (portador) para a β -talassemia (traço de β -talassemia) é normalmente inócua. Algumas das características fenotípicas das β -talassemias heterozigotas são mostradas na [Tabela 29.2](#). A maioria dos indivíduos tem concentrações de hemoglobina levemente reduzidas e hematócrito elevado. Uma concentração de HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) aumentada é um marcador de diagnóstico importante e diferencia a β -talassemia da α -talassemia, na qual a HbA₂ é normal ou baixa. Isso provavelmente reflete a maior produção do gene de δ -globina, que normalmente desempenha um papel menos importante na síntese de hemoglobina de adulto (HbA₂ normal < 3,2%), face à produção reduzida de β -globina. De maneira similar, as concentrações de HbF são, em geral, levemente aumentadas nas β -talassemias heterozigotas. Raramente, a β -talassemia dominante ocorre.

TABELA 29.2 Síndromes de β -talassemia

Genótipo	Heterozigoto			Homozigoto		
	HCM e VCM ^a	%HbA ₂	% HbF	% HbA	% HbF	Condição clínica
β^0	Reduzido	Aumentada	< 4	0	> 94	Talassemia major
β^1	Reduzido	Aumentada	< 4	5-50	50-90	Talassemia major
β^{11}	Levemente reduzido	Aumentada ou no limite	< 2	50-90	10-50	Talassemia intermédia

^aHCM, hemoglobina corpuscular média; VCM, volume corpuscular médio.

VARIANTES ESTRUTURAIS DA HEMOGLOBINA

Mais de 700 variantes qualitativas foram identificadas, nas quais a molécula de hemoglobina é estruturalmente e, em alguns casos, funcionalmente alterada. Elas se originam a partir de vários defeitos moleculares, mais comumente substituições de um único aminoácido, mas também de inserção ou deleção de aminoácidos e fusão de polipeptídeos, como resultado de recombinação entre os genes de globina, a hemoglobina Lepore, por exemplo. As variantes estruturais mais comuns são as hemoglobinas S, C, D^{Punjab} e E, com cada uma afetando muitos milhões de pessoas no mundo.

Anemia falciforme

A anemia falciforme (HbSS), causada por herança homozigota de hemoglobina estruturalmente anormal, é uma das desordens genéticas mais comuns, com uma estimativa de 60 milhões de portadores no mundo e 230.000 crianças afetadas nascidas anualmente apenas na África. A doença molecular prototípica, tendo sido a primeira desordem a ser entendida em nível molecular. A descoberta histórica da hemoglobina falciforme (HbS), mais de meio século atrás, por Pauling e Itano, foi sucedida pela demonstração da substituição fundamental de um único aminoácido e a mutação genética responsável. Quando desoxigenada, a hemoglobina falciforme polimeriza e gera moléculas longas que danificam e deformam os eritrócitos, produzindo os clássicos eritrócitos sob a forma de foice que dão o nome à doença. A combinação da oclusão microvascular resultante com a sobrevivência reduzida dos eritrócitos produz uma síndrome clínica que inclui anemia, vaso-oclusão, vasculopatia, hemólise, inflamação, hipercoagulabilidade, lesão de órgão e suscetibilidade à infecção devido ao hipoesplenismo.

A mudança de uma única base (CAG→CTG) no sexto códon do gene da β -globina determina a substituição de valina por ácido glutâmico, o que resulta na variante estrutural hemoglobina falciforme S. Embora a mutação falciforme ocorra predominantemente em indivíduos de origem africana, com um número menor de afetados em países do litoral mediterrâneo, Arábia Saudita e Índia, a migração tem resultado na sua disseminação de forma global. Considera-se que a frequência alélica de β^S é alta por causa da proteção contra as complicações de malária severa no estado heterozigoto, como descrito anteriormente para as mutações de talassemia.

Embora HbSS seja a causa mais comum da anemia falciforme, esta doença ocorre com outros genótipos, nos quais existe co-herança de uma mutação diferente na β -globina. Os mais importantes desses estados de heterozigotos compostos são: doença HbSC, talassemia HbS β^+ e talassemia HbS β^0 , embora cerca de 15 genótipos diferentes tenham sido identificados como causa de anemia falciforme. Entre as desordens falciformes, HbSS e talassemia S β^0 são as mais severas clinicamente, com um maior grau de anemia (hemoglobina 60-80 g/L) e lesões de órgãos mais severas. Apesar de HbSC e talassemia S β^+ serem consideradas como genótipos mais brandos do que HbSS, existe uma considerável sobreposição e alguns tipos de lesão de órgão-alvo, particularmente retinopatia proliferativa, ocorrem mais frequentemente, em particular, na doença HbSC. Outros fatores genéticos que podem influenciar a expressão da doença incluem co-herança da talassemia α^+ e níveis elevados de hemoglobina fetal (HbF), que podem aumentar a severidade da anemia falciforme.

O evento patofisiológico principal na falcização é a polimerização intracelular da desoxi HbS. A substituição da valina β^6 altera a carga superficial da hemoglobina, resultando em interação entre os tetrâmeros de hemoglobina e a formação de polímeros com 14 filamentos. Estes são, então, ordenados em arranjos paralelos de feixes de fibras, os quais podem ser visualizados por microscopia eletrônica. A formação das fibras de polímeros (ou gelificação) é afetada por quatro variáveis principais: tensão de oxigênio, concentração da HbS, temperatura e presença de hemoglobinas não falciformes. A concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) tem uma grande influência na cinética da falcização através do seu efeito em retardar o tempo entre desoxigenação e polimerização. Pequenos aumentos na concentração de hemoglobina, como os que ocorrem com a desidratação celular, podem, portanto, atuar como um gatilho para o processo de falcização.

A formação do polímero é acompanhada por mudanças severas na membrana dos eritrócitos falciformes, tornando-os menos flexíveis, progressivamente mais frágeis e permeáveis a cátions. Acredita-se que essas alterações sejam resultado não apenas das interações entre a hemoglobina falciforme e a membrana, mas também de danos oxidativos causados por radicais livres, cujas concentrações aumentam nestas células. Essas alterações de membrana inicialmente são reversíveis, mas se tornam cada vez mais acentuadas à medida que a célula sofre ciclos repetidos de falcização e desfalcização, culminando em uma célula irreversivelmente falciforme (ISC). O percentual de ISCs tem sido usado como marcador do processo de falcização, mas é pouco relacionado à condição clínica do paciente. Os fosfolípidos de membrana dos eritrócitos se encontram distribuídos de forma anormal nestas células, com os amino-fosfolípidos da camada mais interna normal sendo rearranjados na camada mais externa da bicamada lipídica. A homeostase de cátion também se encontra desordenada, com a perda de potássio ultrapassando o ganho de sódio, o que resulta em desidratação celular e aumento da concentração de hemoglobina intracelular. Isso é acompanhado por um aumento de até quatro vezes do cálcio intracelular. Existe uma hemólise intravascular aumentada, levando a uma alta concentração plasmática de hemoglobina livre, que se liga avidamente ao óxido nítrico e resulta em uma deficiência de óxido nítrico funcional; isso está associado ao desenvolvimento de vasculopatia, que contribui para as complicações de hipertensão pulmonar, priapismo e doença cerebrovascular. Outros processos patológicos incluem hipercoagulabilidade, inflamação, estresse oxidativo e lesão de reperfusão, os quais contribuem para a natureza multissistêmica da doença.

A polimerização da HbS e as alterações associadas de membrana causam uma redução acentuada na capacidade de essas células fluírem através da microcirculação, resultando em comprometimento da entrega de oxigênio e estabelecendo um círculo vicioso de piora da vaso-oclusão. Também existem evidências de aderência aumentada destes eritrócitos ao endotélio vascular, o que aumentaria a desoxigenação e obstruiria o fluxo de outras células vermelhas e brancas através da microvasculatura.

As manifestações clínicas da anemia falciforme são extremamente variáveis e incluem tanto complicações agudas como crônicas. A maior parte dos sintomas é atribuída aos efeitos de oclusão vascular, uma vez que a anemia é geralmente bem tolerada. A anemia falciforme é uma doença multissistêmica. Os episódios agudos ou “crises” podem assumir diferentes formas, incluindo dor ou anemia severa; a piora aguda da anemia pode ser devida ao sequestro esplênico ou hepático ou a hipoplasia eritroide transitória secundária à infecção pelo parvovírus B19. O sintoma mais comum é dor severa e aguda, que pode ser precedida por infecção, desidratação e exposição ao frio, embora frequentemente nenhum gatilho específico seja identificado. A vaso-oclusão, que comumente envolve os ossos, resulta em necrose avascular da medula óssea com inflamação associada e pressão intramedular aumentada. O resultado é edema doloroso das mãos e pés (dactilite) na primeira infância. Em crianças mais velhas e adultos, as áreas justa-articulares dos ossos longos, os ossos chatos, como costela e pelve, e a

coluna vertebral são mais comumente afetados. O tratamento da dor aguda é paliativo, garantindo analgesia adequada, hidratação e oxigenação. Outras complicações agudas incluem priapismo, oclusão da artéria retiniana e morte súbita.

Os pacientes com anemia falciforme estão sob maior risco de infecção bacteriana devido grandemente à perda da função esplênica e, historicamente, a sepse pneumocócica fulminante tem sido a principal causa de mortalidade precoce. Em países desenvolvidos, este risco tem sido significativamente reduzido pela implementação de profilaxia pneumocócica sob a forma de vacinas pneumocócicas e penicilina oral diariamente. A principal causa de mortalidade após a primeira infância é a síndrome aguda do tórax, que resulta de uma combinação de infecção, infarto e embolia gordurosa dos pulmões, sendo caracterizada por febre, dor severa no tórax, dispneia e infiltrado pulmonar. Essa complicação requer tratamento imediato e vigoroso, incluindo oxigenação, hidratação, antibióticos intravenosos e transfusão sanguínea. Números crescentes de pacientes em países desenvolvidos estão sobrevivendo até a idade média e avançada, e a insuficiência progressiva de múltiplos órgãos, particularmente envolvendo os rins, é uma forma cada vez mais comum de morte. Desde a tenra idade, a maioria das crianças com anemia falciforme apresenta várias alterações renais, incluindo hiperfiltração glomerular e diabetes insipidus nefrogênica. Muitos continuam a desenvolver albuminúria significativa no final da infância, com insuficiência renal progressiva contribuindo para a morte de cerca de 30% dos adultos.

Os acidentes vasculares cerebrais devido à oclusão dos grandes vasos cerebrais afetam aproximadamente 11% dos pacientes aos 20 anos, com maior incidência entre 2 e 5 anos. Sem tratamento, a taxa de recorrência é alta. As transfusões em longo prazo reduzem significativamente o risco de futuros acidentes vasculares, mas trazem consigo a necessidade de quelação do ferro para evitar a siderose. O Doppler transcraniano identifica crianças com vasculopatia precoce que estão em maior risco de acidente vascular cerebral. A transfusão sanguínea regular em crianças com essas vasculopatias cerebrais tem se mostrado uma forma eficaz de prevenção primária de acidentes vasculares cerebrais tanto nos ensaios clínicos como na prática clínica.

A hipertensão pulmonar afeta até 5% dos adultos com anemia falciforme e parece estar associada a um maior risco de morte prematura. Taxas aumentadas de hemólise têm sido relacionadas a esta patologia e podem ser parte de uma vasculopatia mais geral.

As lesões crônicas de órgãos devidas à falcização podem ser de várias formas. As lesões isquêmicas em ossos e articulações resultam em destruição progressiva, as quais, no caso de necrose avascular do quadril, podem levar a deficiências graves. A doença pulmonar restritiva crônica pode acompanhar episódios recorrentes de infecção e infarto. Como em outros estados hemolíticos crônicos, os cálculos biliares são comuns e encontrados em aproximadamente um terço dos adultos jovens com anemia falciforme. A retinopatia proliferativa pode resultar em sangramento, descolamento da retina e cegueira. A estase e a oclusão dos pequenos vasos dos membros inferiores podem causar ulcerações nas pernas.

O prognóstico dos pacientes com anemia falciforme nos países desenvolvidos tem se transformado pelo diagnóstico precoce, pela melhoria no tratamento paliativo e, mais importante, pela profilaxia contra infecções pneumocócicas. Atualmente, nos Estados Unidos, pelo menos 85% dos pacientes com HbSS e 95% dos pacientes com HbSC sobrevivem até 20 anos e 50% dos pacientes sobrevivem acima de 50 anos. Sabe-se relativamente pouco sobre a história natural da doença em países africanos, mas acredita-se que a maioria das crianças com anemia falciforme morre antes dos 5 anos. Essa mortalidade consideravelmente maior na África reflete a importância de fatores ambientais e é provável que esteja principalmente relacionada a malária, infecções pneumocócicas e outras infecções. Ainda não há cura para a anemia falciforme. O transplante de células-tronco hematopoiéticas tem sido realizado com sucesso em alguns poucos pacientes, mas apresenta um risco relacionado ao procedimento de 5% de mortalidade. Na ausência de marcadores de severidade clínica confiáveis, que variem amplamente entre os pacientes afetados, isto é difícil de justificar na maioria dos casos. O papel do transplante provavelmente aumentará à medida que o procedimento se tornar mais seguro e capaz de usufruir de uma variedade muito maior de doadores. Atualmente, ensaios de terapia gênica em humanos estão previstos, mas por enquanto nenhum paciente foi tratado com sucesso.

A pesquisa por agentes antifalcizantes eficazes tem sido direcionada às etapas essenciais da patofisiologia da anemia falciforme: formação do polímero, alterações na membrana e interações com a microvasculatura. A primeira estratégia, voltada ao combate da formação do polímero por alteração da afinidade do oxigênio ou por concentrações crescentes de HbF, parece muito provavelmente bem-sucedida. A hidroxycarbamida (hidroxiureia), que aumenta as concentrações de HbF, parece reduzir a frequência de dor aguda e a síndrome aguda do tórax em ensaios clínicos controlados e randomizados e é, no momento, uma opção terapêutica importante para adultos e crianças que sofrem com episódios frequentes de dor ou problemas severos do tórax.

Outras variantes estruturais de hemoglobina

Existem várias centenas de variantes estruturais de hemoglobina menos comuns, sendo a maioria muito rara e sem consequências clínicas ou funcionais. Uma exceção é a hemoglobina E variante da β -globina ($\beta 26 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$), que provavelmente é a variante de hemoglobina mais prevalente, com estimativas de 84 milhões de indivíduos portadores no mundo, principalmente no sudeste da Ásia. A hemoglobina E tem uma mobilidade eletroforética similar à da HbC e da HbA₂ em pH 8,9, mas pode ser diferenciada pela eletroforese em ágar citrato em pH ácido. Diferentemente da maioria das outras variantes estruturais, a herança da HbE está associada a um fenótipo de β -talassemia com microcitose e hipocromia. Isso porque a mutação β^E ativa um sítio crítico de *splicing* que inibe o mecanismo normal de processamento do mRNA. A hemoglobina E também é instável, o que pode contribuir para o fenótipo inesperadamente severo que ocorre quando a HbE é co-herdada com mutações de β -talassemia. Esse estado heterozigoto composto resulta em talassemia major em aproximadamente metade dos casos.

As outras hemoglobinas anormais comuns são C e D^{Punjab}, que afetam milhões, predominantemente no oeste da África e na região de Punjab, na Índia, respectivamente. No estado homozigoto, ocorre hemólise leve, com poucos sintomas, caso existam. A co-herança de ambas as variantes com HbS resulta em anemia falciforme.

As variantes instáveis de hemoglobina geralmente são resultantes de substituições neutras afetando resíduos de aminoácidos que estão em contato com o grupamento heme e, geralmente, apresentam-se como anemia hemolítica congênita com corpos de Heinz, por exemplo, Hb Köln e Hb Bristol. Os corpos de Heinz são corpos de inclusão vistos em alguns eritrócitos e consistem em hemoglobina degradada. O diagnóstico é feito pelos testes de desnaturação por calor ou precipitação com isopropanol e pela identificação da mutação da globina por análise de proteínas ou DNA. Devido, em parte, à instabilidade das variantes de hemoglobina, somente metade das variantes são detectáveis por eletroforese.

As substituições de aminoácidos envolvendo tanto as cadeias α como as cadeias β ao redor do grupamento heme podem também resultar em afinidade do oxigênio alterada ou uma tendência à formação de meta-hemoglobina. Variantes de hemoglobina em que a afinidade do oxigênio é significativamente aumentada (p. ex., Hb Chesapeake, Hb San Diego) estão associadas à eritrocitose (policitemia). As hemoglobinas de baixa afinidade (p. ex., Hb Kansas) e as variantes HbM (p. ex., HbM Boston) causam cianose, geralmente sem associação a nenhum sinal ou sintoma da doença. As possíveis consequências das hemoglobinas anormais estão resumidas na [Tabela 29.3](#).

TABELA 29.3 Consequências funcionais e clínicas de hemoglobinas anormais

Alteração funcional	Expressão clínica ^a	Desordem clínica	Exemplo	Alteração molecular
Nenhuma	Nenhum	Nenhuma	HbG Philadelphia	$\alpha 68 \text{ Asn} \rightarrow \text{Lys}$
Polimerização com solubilidade reduzida	Hom/Co het	Anemia falciforme	HbS	$\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$
Instabilidade	Het	Anemia hemolítica	Hb Köln	$\beta 98 \text{ Val} \rightarrow \text{Met}$
Afinidade pelo O ₂ aumentada	Het	Eritrocitose	Hb Chesapeake	$\alpha 92 \text{ Arg} \rightarrow \text{Leu}$
Afinidade pelo O ₂ reduzida	Het	Cianose	Hb Kansas	$\beta 102 \text{ Asn} \rightarrow \text{Thr}$
Metahemoglobinemia	Het	Descoloração azul	HbM Saskatoon	$\beta 63 \text{ His} \rightarrow \text{Tyr}$
α -Talassemia	Hom/Co het	Talassemia intermédia	Hb Constant Spring	$\alpha + 31\text{C}^b \text{ (142 Stop} \rightarrow \text{Lys)}$
β -Talassemia	Co het	Talassemia intermédia/major	Hb Lepore-Boston	Fusão de $\delta \text{ (1-87)} \beta \text{ (116-146)}$

^aA anormalidade pode ser expressa no estado homozigoto (Hom), heterozigoto (Het) ou heterozigoto composto (Co het).

^bEsta mutação de terminação de cadeia resulta em uma cadeia de α -globina com 31 aminoácidos adicionais.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS HEMOGLOBINOPATIAS

A primeira investigação de uma hemoglobinopatia deve incluir um hemograma completo, esfregaço de sangue periférico e eletroforese de hemoglobina ([Fig. 29.4](#)). O hemograma completo permite estimar a formação de hemoglobina, de acordo com os índices de eritrócitos, o volume corpuscular médio (VCM) e a hemoglobina corpuscular média (HCM). Microcitose (VCM < 76 fL) e hipocromia (HHCM < 27 pg), em face de um hematócrito normal ou aumentado ($> 5,5 \times 10^{12} / \text{L}$), em um paciente repleto de ferro, sugere um diagnóstico de talassemia. No caso de β -talassemia major ou intermédia, isso está associado a um grau significativo de anemia, enquanto no traço talassêmico a hemoglobina é geralmente normal ou apenas levemente reduzida. Exame do esfregaço sanguíneo corado pelo método de Giemsa pode ser útil na confirmação do diagnóstico. Contudo, o diagnóstico definitivo depende frequentemente da análise eletroforética ou cromatográfica da hemoglobina no hemolisado de eritrócitos. A eletroforese em acetato de celulose em pH alcalino (8,9–9,1) é o método mais amplamente utilizado, sendo simples, rápido, barato e eficaz na separação das variantes mais comuns de hemoglobina. Em homozigotos para a anemia falciforme, a HbS predomina. Uma quantidade variável de HbF está presente, proporções mais elevadas ($> 10\%$) estão, em geral, associadas a um curso clínico mais brando. A concentração de hemoglobina A₂ é geralmente normal.

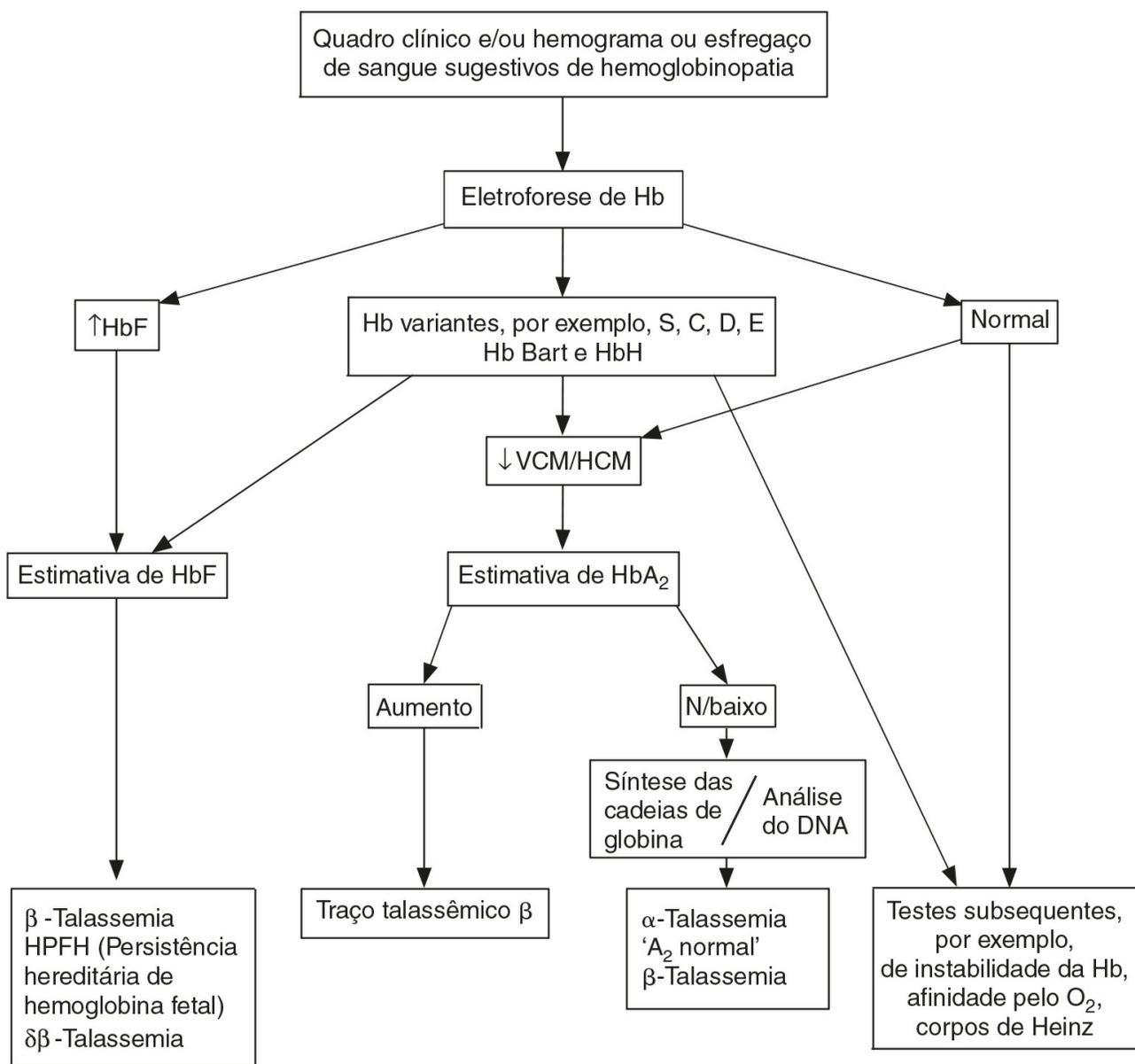


FIGURA 29.4 ■ Algoritmo simples para o diagnóstico de hemoglobinopatias.

O ensaio de solubilidade baseado na solubilidade reduzida de desoxi HbS em presença de agentes redutores, por exemplo, ditionito de sódio, tem um papel limitado no diagnóstico de anemia falciforme, uma vez que não diferencia a doença homocigota e o estado portador. Em uma situação de emergência, um teste de solubilidade positivo combinado com uma hemoglobina significativamente reduzida e morfologia típica dos eritrócitos apontam fortemente para um diagnóstico de anemia falciforme. Isso deve ser confirmado pela análise de hemoglobina o mais rápido possível. Várias outras variantes, incluindo HbD, HbG e Hb Lepore, tem uma mobilidade eletroforética idêntica à da HbS em acetato de celulose, mas podem ser diferenciadas pelo teste de solubilidade negativo e eletroforese em gel de ágar citrato em pH ácido (6,0). Da mesma forma, as hemoglobinas C, E e O, que comigram no acetato de celulose em pH alcalino, podem ser diferenciadas pela eletroforese em ágar citrato. Ambas, HbE e Hb Lepore, estão associadas aos índices de eritrócitos talassêmicos, os quais auxiliam posteriormente na diferenciação a partir de variantes eletroforéticamente similares. A focalização isoelétrica melhora a resolução de algumas variantes estruturais e pode também ser usada no rastreamento neonatal em amostras dos cartões de Guthrie (amostras de sangue seco), uma vez que reduz a interferência da meta-hemoglobina presente nessas amostras.

A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) é um método rápido e sensível de separação e quantificação de hemoglobina que, em alguns casos, permite a identificação de variantes que não puderam ser identificadas por outras técnicas. Como é bastante automatizada e requer quantidades diminutas de amostras, a HPLC tem se tornado o método de escolha nos ensaios populacionais em larga escala, tais como os programas de rastreamento neonatal. O rastreamento neonatal universal para a anemia falciforme tem sido usado nos Estados Unidos e na Inglaterra já há algum tempo e programas similares estão sendo introduzidos em outros países da Europa, Oriente Médio e África, dependendo da prevalência das doenças e dos recursos disponíveis. Tais programas têm resultado em benefícios importantes em termos de redução de mortalidade e morbidade devido a melhoria dos cuidados, implementação precoce de profilaxia contra infecções pneumocócicas e educação dos pais.

Na β -talassemia, a proporção de hemoglobinas individuais varia com o genótipo subjacente. A talassemia β^0 homocigota está associada à predominância de HbF, ausência de HbA e quantidades variáveis de HbA₂ (faixa 1,0–6,0%, média 1,7%). Em indivíduos com talassemia β^+ homocigota ou heterocigotos compostos de talassemia β^0/β^+ , uma quantidade variável de HbA está presente. A hemoglobina F está aumentada e distribuída heterogeneamente entre os eritrócitos.

A quantificação precisa de HbA₂ por HPLC ou cromatografia em microcoluna é essencial para o diagnóstico de traço talassêmico β , no qual a HbA está elevada, sendo normalmente > 3,5%. Os portadores de β -talassemia silenciosa ou com “A₂ normal”, devido a defeitos leves no gene β ou co-herança de uma mutação no gene δ em *cis* ou *trans*, não podem ser facilmente distinguidos de portadores de α -talassemia pelos métodos de rastreio convencionais e requerem investigação por técnicas especializadas, incluindo síntese das cadeias de globina *in vitro* e análise de DNA. A análise de proporções das cadeias sintéticas de globina por incorporação de leucina triciada e cromatografia em carboximetilcelulose é a forma definitiva de identificação de indivíduos com talassemia, embora raramente seja utilizada por causa de sua natureza laboriosa.

As α -talassemias são caracterizadas eletroforicamente pela presença de variantes que se movem rapidamente, Hb Bart ($\gamma 4$) e HbH ($\beta 4$), que são as mais evidentes em amostras neonatais. Na hidropsia fetal devido à talassemia γ^0 homocigota, a Hb Bart predomina e é encontrada em pequenas quantidades em outras síndromes de α -talassemia no período neonatal. A hemoglobina H pode também ser detectada por coloração dos corpos de inclusão. O diagnóstico de formas clinicamente silenciosas de α -talassemia é normalmente por exclusão, sendo feito com base na origem étnica do paciente, índices de eritrócitos microcíticos e hipocrômicos e uma concentração de HbA₂ normal ou baixa na presença de quantidades normais de ferro. O diagnóstico definitivo pode ser feito por análise de DNA, que pode também comumente diferenciar as talassemias α^0 e α^+ .

Enquanto a maioria das hemoglobinopatias pode ser diagnosticada por eletroforese da hemoglobina, variantes causadas por substituições de aminoácidos que não alteram a carga, como as encontradas em algumas hemoglobinas instáveis ou hemoglobinas com afinidade de oxigênio alterada, podem escapar da detecção. Investigações subsequentes que podem ser úteis neste contexto incluem estimativa de instabilidade de hemoglobina e afinidade de oxigênio. A análise de DNA em larga escala tem possibilitado o rastreio de mutações de globina em países mais ricos, com técnicas, tais como amplificação multiplex por sondas dependentes de ligação, permitindo a identificação de mutações em genes grandes, o que anteriormente só era detectável usando *Southern blotting*. A espectrometria de massa de hemoglobina pode também ser usada para identificar globinas anormais pela avaliação precisa de suas massas moleculares, com potencial de uso específico em programas de rastreio em que já se usa espectrometria de massa.

A identificação de casais em risco das principais hemoglobinopatias por rastreio pré-concepcional e pré-natal permite a escolha reprodutiva com a opção de diagnóstico pré-natal. Na maioria dos casos, atualmente isto pode ser realizado no primeiro trimestre por detecção de genes mutantes de globina no DNA da vilosidade coriônica. Em vários países, notavelmente Ciprus, onde a taxa de portadores de β -talassemia atinge 12%, isso tem resultado em um declínio marcante da incidência de desordens da hemoglobina ao nascimento. O diagnóstico genético de pré-implantação é cada vez mais utilizado para permitir a seleção de embriões não afetados, apesar de continuar a ser um processo demorado e caro, que não se aplica à maioria dos casais. Esforços continuam a ser feitos para desenvolver diagnósticos pré-natais não invasivos usando células fetais e DNA no sangue materno, embora ainda não seja tecnicamente viável como um procedimento de rotina para as hemoglobinopatias.

CONCLUSÃO

A hemoglobina é indiscutivelmente a mais estudada de todas as proteínas humanas. Ela é um tetrâmero de dois pares de cadeias de globina. Cada cadeia liga uma molécula de heme, ao qual uma molécula de oxigênio pode se ligar reversivelmente. A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio pode ser modificada por vários fatores fisiológicos de forma a responder às necessidades teciduais de oxigênio em diferentes circunstâncias.

As desordens herdadas da síntese de hemoglobina podem ser qualitativas ou quantitativas. Mais de 400 variantes estruturais já foram descritas, das quais a mais importante é a hemoglobina S, a hemoglobina da anemia falciforme. As alterações quantitativas de síntese das cadeias de globina causam talassemias. Os avanços no diagnóstico e tratamento têm alterado drasticamente o prognóstico de muitos pacientes, embora exista ainda uma variedade limitada de tratamentos disponíveis.

Leitura complementar

Dacie J. The hereditary haemolytic anaemias. Part 2. 3rd ed The haemolytic anaemias. vol. 2. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988.

Rees DC, Williams TN, Gladwin M. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-31.

Serjeant GB, Serjeant BE. Sickle-cell disease. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.

Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.

Estes textos fornecem uma descrição abrangente da patologia, do diagnóstico e do tratamento das hemoglobinopatias.

Imunologia para bioquímicos clínicos

Joanna Sheldon • Rachel D. Wheeler • Pamela G. Riches

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Introdução
Respostas imunes
O sistema imune inato
O sistema imune adaptativo
Complemento
Proteínas de fase aguda
Citocinas
Conclusão

DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE

Introdução
Deficiência imunológica
Alergias
Doenças autoimunes

MALIGNIDADES LINFOIDES

Linfócitos B e proteínas monoclonais e
Microglobulinas – β_2
Malignidades de células B

INFECÇÃO E SEPSE

Diagnóstico e monitoramento de infecções

TRANSPLANTE

Transplante de órgãos
Transplante de células-tronco

CONCLUSÃO

APÊNDICE

O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Introdução

O sistema imunológico humano monitora o ambiente interno e externo em nível molecular e veicula informações internamente e para outros sistemas a respeito da natureza molecular do ambiente. Neste processo, o sistema evoluiu de modo que certos

estímulos provocassem uma reação (uma resposta imunitária), enquanto outros são tolerados, não induzindo qualquer resposta. Os microrganismos que invadem nossos corpos podem replicar a cada 20 minutos, dando-lhes enorme potencial de evolução da virulência. Os seres humanos se reproduzem aproximadamente a cada 20 anos, com muito menos potencial de adaptação da população. No entanto, um sistema imunológico que utiliza processos de sobreposição e interligação, podendo evoluir por mutação somática, permite que um indivíduo se adapte a um ambiente microbiano em mudança. A resposta imune, como qualquer outro processo biológico, visa a restabelecer homeostase; entretanto, quando há uma resposta inadequada ou persistente, pode resultar em danos aos tecidos e, conseqüentemente, doença.

Ao longo dos últimos 20 anos, houve um rápido desenvolvimento do nosso conhecimento em relação a imunologia, em particular a nível bioquímico e molecular, principalmente em termos de sofisticadas interações intercelulares que acompanham qualquer resposta imune. Este capítulo não fará nenhuma tentativa de resumir este vasto conjunto de conhecimentos, mas visa a transmitir conceitos amplos ao descrever as respostas imunes, o sistema imunológico responsável por estas e a relevância deste para medicina laboratorial clínica. O espectro de doenças imunológicas inclui deficiências genéticas, doenças autoimunes, alergia, doença maligna, inflamação e infecção. A manipulação das respostas imunes através da indução da ativação ou a supressão imune tem grande importância em muitas áreas, incluindo a imunização e transplantação.

Respostas imunes

Existem dois principais tipos de resposta imune: inata e adaptativa. A resposta imune inata compartilha muitos componentes em comum com a resposta adaptativa, mas distingue-se fundamentalmente pelo fato de que não há necessidade de reconhecimento específico dos antígenos. Em vez disso, a resposta inata envolve o reconhecimento de sequências moleculares que são amplamente expressas na natureza, por exemplo em células microbianas (lipopolissacarídeos) e no tecido danificado (proteínas *heat shock*).

A resposta adaptativa é dirigida ao antígeno e requer exposição prévia e o reconhecimento do mesmo por linfócitos T e B por meio de receptores da superfície celular. Em um primeiro contato com qualquer antígeno, o sistema reage de forma relativamente lenta, podendo ocorrer infecção transitória. Imunologicamente, este processo é denominado *imunização*. A resposta inicial é conhecida como *resposta imune primária*: tal resposta também envolve a aquisição de memória da exposição. Como resultado, no segundo contato com um antígeno há uma resposta mais rápida (*resposta imune secundária*) e não há nenhuma infecção: o hospedeiro adquiriu *imunidade*. As respostas envolvem uma combinação de células, tecidos e mediadores solúveis que são descritos mais detalhadamente a seguir. A fim de compreender as respostas imunes, primeiro é necessário considerar dois termos importantes: antígeno e clonalidade.

Antígenos

A maioria dos materiais biológicos, incluindo proteínas, polissacarídeos, glicoproteínas e polipeptídeos podem se comportar como antígenos. O modo pelo qual o antígeno influencia o sistema imunitário está relacionado a sua interação com os linfócitos que em última instância determinará a deflagração de uma resposta imune (i.e., o antígeno se comporta como um imunógeno) ou a tolerância (i.e., o antígeno é um tolerógeno). Por exemplo, a albumina humana é tolerada pelo sistema imune humano, mas a injeção em um coelho estimula uma resposta imune de tal modo que o coelho produzirá anticorpos contra a proteína. Estes anticorpos que reagem com a albumina humana, mas não, por exemplo, com a albumina de cavalo ou com a própria albumina de coelho, são descritos como sendo específicos para a albumina humana.

Os anticorpos produzidos não são dirigidos contra a molécula inteira, mas contra sequências curtas de aminoácidos sobrepostos denominadas epítopos. Uma molécula de proteína grande tal como albumina terá muitas centenas de epítopos e, em geral, quanto maior for a proteína, maior a imunogenicidade.

Clonalidade

Ambos os linfócitos T e B têm a propriedade de reconhecer antígenos através de moléculas expressas em suas superfícies celulares (receptores de antígeno). As moléculas correspondem a imunoglobulina (Ig) nas células B e ao receptor de células T (TCR) nas células T. Em qualquer célula, todos os receptores de antígenos serão idênticos. Geralmente, este único receptor é capaz de reconhecer um ou poucos epítopos. Estima-se que aproximadamente 10^{10} diferentes especificidades antigênicas podem ser potencialmente encontradas durante o tempo de vida de um indivíduo, necessitando, portanto, de número aproximado de receptores únicos. O desenvolvimento deste grande número de receptores de linfócitos ocorre antes do contato com o antígeno através de rearranjos aleatórios dos genes de imunoglobulina e TCR. O processo molecular pelo qual esse objetivo é obtido será descrito com maiores detalhes em outra seção mais à frente. As respostas imunes são impulsionadas pela presença de antígeno. A interação de um receptor compatível com um antígeno provê sinais para proliferação e

diferenciação. A afinidade de ligação do complexo receptor-antígeno é crucial para determinar a natureza da resposta imunológica. Esta é a base molecular para o estabelecimento de respostas imunes e da memória imunológica.

Ademais, na célula B, o DNA que codifica a parte do receptor de Ig que se liga ao antígeno é hipermutável, de modo que, durante a proliferação, mutações somáticas nas sequências de DNA do receptor ocorrem com frequência. Tais mutações podem resultar em um receptor com maior afinidade antigênica e, como resultado, o clone portador deste receptor irá competir com maior sucesso e receber um sinal mais forte, sendo, portanto, preferencialmente selecionado e capaz de apresentar resposta mais rápida. A imunoglobulina secretada pela célula B irá demonstrar, de forma semelhante, maior afinidade. Esse processo é denominado maturação da afinidade. A imunidade a muitas doenças humanas potencialmente letais ou prejudiciais, por exemplo o sarampo, a poliomielite e a varíola, é mediada por tal imunoglobulina de alta afinidade (anticorpo).

O sistema imune inato

Uma das principais funções do sistema imune é neutralizar e destruir agentes patogênicos invasores. Esses patógenos — bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos — apresentam variação quanto ao seu tamanho, à via de entrada típica e ao mecanismo para evadir do sistema imunológico. Geralmente, entram no corpo através das superfícies mucosas dos sistemas respiratório e intestinal e através da pele; é nessas áreas corpóreas nas quais o sistema imune inato elabora a primeira linha de defesa contra patógenos invasores. Os principais componentes do sistema imune inato são:

- barreiras mecânicas, por exemplo pele íntacta, membranas mucosas
- secreções sebáceas; o conteúdo inclui ácidos graxos e outros ácidos (por conseguinte, a acidez da pele)
- lisozima (nas lágrimas)
- acidez intestinal
- acidez da urina
- motilidade intestinal
- IGA (nas lágrimas, em superfícies mucosas)
- muco
- superfícies ciliadas
- microbiota bacteriana normal
- proteínas de fase aguda
- interferons
- outras moléculas (incluindo defensinas, lactoferrina, peroxidases)
- neutrófilos e complemento, embora sobreponham-se ao sistema imune adquirido.

As superfícies mucosas íntactas conferem elevado grau de proteção contra agentes patogênicos e, em caso de violação, por exemplo, nos procedimentos cirúrgicos, queimaduras ou danos mecânicos, pode ocorrer infecção significativa. A pele é relativamente seca, com um elevado teor de sal, suor e secreções sebáceas contêm ácidos graxos, triglicérides, ácido láctico, aminoácidos e amônia, que detêm atividade antimicrobiana. O muco e os cílios do trato respiratório atuam em conjunto para reter e deslocar partículas inaladas em direção à boca e ao nariz, locais em que podem deixar o corpo ou ser deglutidos com consequente inativação pelo ácido gástrico. O trato gastrintestinal é portador de uma combinação de mecanismos de defesa íntactos, tais como a alcalinidade da saliva e as condições fortemente ácidas e atividade enzimática do estômago. Os mucopolissacarídeos nas secreções do trato genital auxiliam a torná-lo inóspito a patógenos. Os olhos são imersos em lágrimas, que contêm a enzima lisozima; além disso, a taxa de produção lacrimal pode aumentar com o objetivo de expulsar eventuais patógenos invasores. Da mesma forma, o trato urinário tem uma elevada taxa de fluxo que o ajuda a manter-se livre de patógenos.

Muitas áreas do corpo são colonizadas com microrganismos comensais. Estima-se que um intestino normal é colonizado com 10^{14} bactérias, representantes da microbiota normal (comensais) e que produzem substâncias químicas que são antimicrobianas, além de também competirem por nutrientes essenciais com outros microrganismos potencialmente patogênicos. Microrganismos comensais também podem causar infecção – geralmente denominadas infecções oportunistas – particularmente nos casos em que colonizam áreas em que normalmente não estão presentes ou quando o sistema imunológico está comprometido.

O sistema imune inato sobrepõe-se ao sistema imune adaptativo (Fig. 30.1), uma vez que ambos os sistemas utilizam a cascata do complemento, citocinas, células fagocíticas, células *natural killer* e proteínas de fase aguda. Todos estes componentes podem agir sozinhos na resposta íntacta visando a destruir agentes patogênicos invasores; no entanto, tais mecanismos não são específicos e lentos, sendo significativamente reforçados quando há envolvimento do sistema imunológico adaptativo.

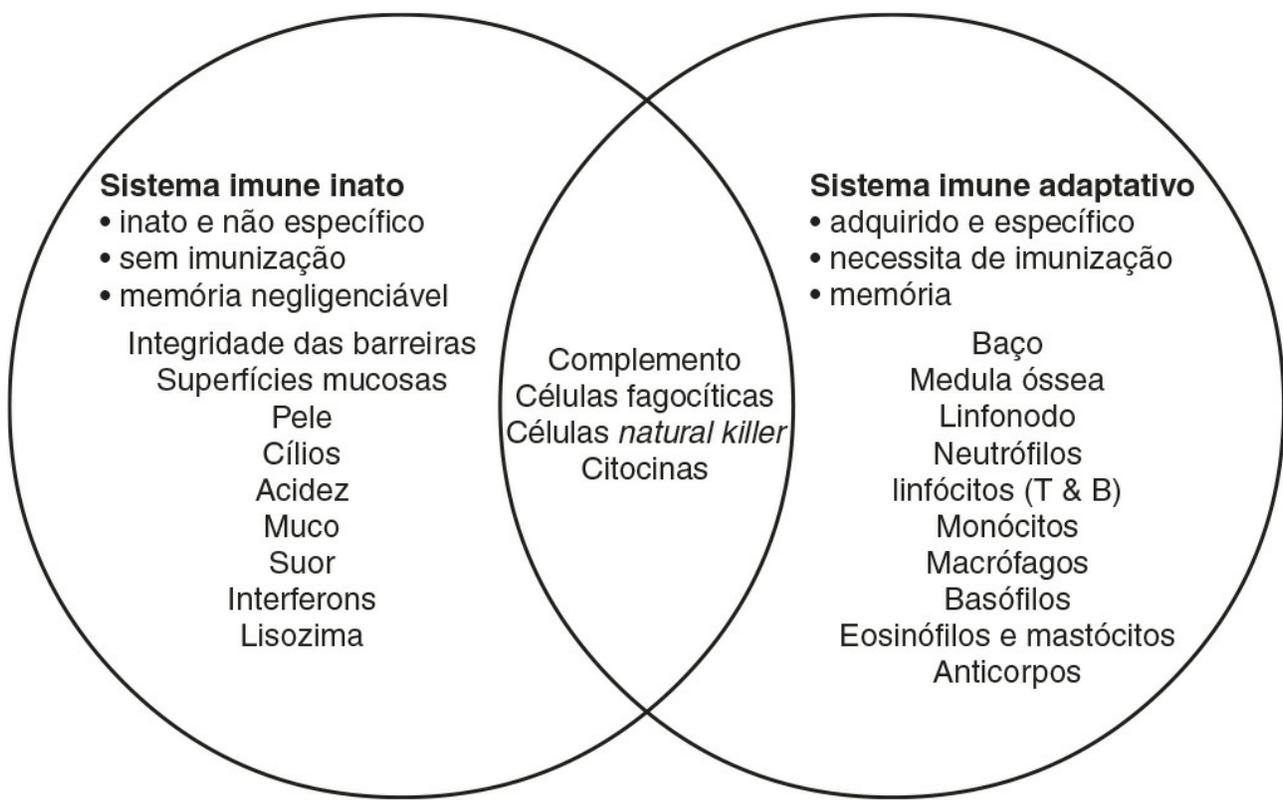


FIGURA 30.1 ■ A sobreposição entre os sistemas imunes inato e adaptativo.

O sistema imune adaptativo

Uma resposta imune adaptativa envolve um sistema integrado, no qual há três elementos.

1. **Tecido linfoide**, no qual os componentes do sistema imunológico são produzidos e ocorre o processamento imunológico.
2. **Células com funções específicas**, incluindo o reconhecimento e a apresentação específica do antígeno.
3. **Mediadores solúveis** que participam de reações imunológicas e podem interagir com outros sistemas do corpo.

Os componentes do sistema imune adaptativo estão resumidos na [Tabela 30.1](#).

TABELA 30.1 Os componentes do sistema imune adaptativo

Tecido linfoide	Células	Mediadores solúveis
Embrionário*		
Saco vitelínico	Neutrófilos	Anticorpos
Fígado fetal	Monócitos	Proteínas do complemento
Primário	Macrófagos	Citocinas
Medula óssea	Linfócitos T	Proteínas da fase aguda
Timo	Células <i>natural killer</i>	Mediadores inflamatórios
Secundário	Linfócitos B	Triptase
Baço	Basófilos	Histamina
Linfonodo e linfáticos	Eosinófilos	Fator ativador de plaquetas
Tonsilas	Mastócitos	Prostaglandinas
Adenoides	Células dendríticas	Leucotrienos
Tecido linfoide da pele e mucosa do brônquio, intestino e trato urogenital	Moléculas de reconhecimento aderidas à superfície celular (HLA ou MHC)	Moléculas de receptores solúveis
	Moléculas dos receptores celulares	

*Após o desenvolvimento fetal precoce, todos os elementos celulares do sangue surgem de células hematopoiéticas na medula óssea. HLA, antígeno leucocitário humano; MHC, antígeno de histocompatibilidade principal.

Tecido linfoide

O tecido linfoide está distribuído por todo o corpo (Fig. 30.2), sendo que o sangue e os vasos linfáticos formam o sistema circulatório linfoide. A medula óssea e o timo são órgãos linfoides primários, sendo a primeira o principal local de produção de todas as células do sistema imune. A medula óssea é também o local de maturação dos linfócitos B. Os linfócitos T imaturos deixam a medula óssea para desenvolverem-se no timo (um órgão bilobado na região anterossuperior do mediastino que diminui de tamanho com a idade). Os órgãos linfoides secundários são encontrados em todo o corpo, mas especialmente em locais de intersecção dos vasos linfáticos, como, por exemplo virilha e axilas. Tal disposição permite que células especializadas, denominadas células apresentadoras de antígenos (APCs), exponham antígenos para um enorme número de células linfoides à medida que as últimas trafegam ao longo do sistema imune. O tecido linfoide secundário pode ser

representado por agregados difusos de células ou, ainda, organizados em áreas definidas, como por exemplo as tonsilas e as placas de Peyer no intestino. Os linfonodos também apresentam estrutura definida, com as células B residindo principalmente no córtex externo e as células T, principalmente no paracórtex. Após a estimulação antigênica, os folículos primários dos linfonodos desenvolvem-se em folículos secundários com centros germinativos. A ativação do sistema imune faz com que as células no interior do linfonodo diferenciem-se e proliferem, resultando em aumento dos linfonodos (linfadenopatia). A linfadenomegalia é evidenciada no exame físico de pacientes com sinal de aumento da atividade do sistema imune, como por exemplo nas infecções e doenças neoplásicas malignas. Uma grande proporção de células linfoides é encontrada nos sistemas intestinal e respiratório (tecido linfoide associado ao intestino e à mucosa: GALT e MALT), nos quais a carga antigênica é alta.

Embora as respostas imunes específicas sejam restritas aos tecidos linfoides, outros órgãos não linfoides desempenham papel importante; por exemplo, o fígado é o principal local de produção de proteínas do complemento e de proteínas da fase aguda.

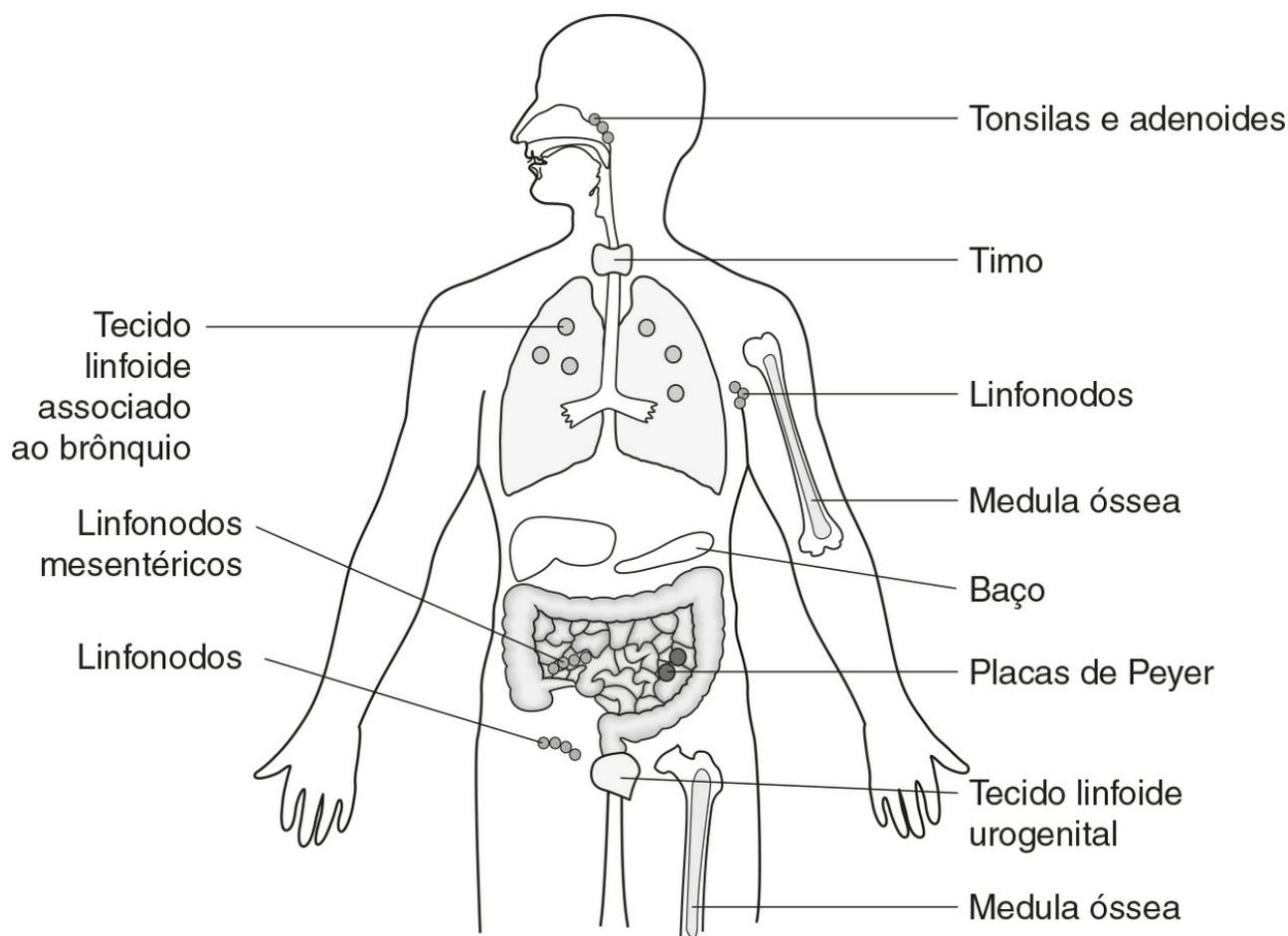


FIGURA 30.2 ■ Os órgãos linfoides.

Células

Todas as células do corpo interagem com o sistema imune. Por exemplo, qualquer célula nucleada danificada tem a capacidade de produzir citocinas; interessante, os eritrócitos do sangue apresentam receptores para complemento e anticorpos em sua superfície que, devido ao enorme número, representam importante mecanismo de remoção de complexos imunes. As células imunes circulantes no sangue são representadas pela população de leucócitos. Normalmente, o número de leucócitos totais de um adulto é de $4-11 \times 10^9/L$. O número total é constituído por um número de diferentes tipos de células, como demonstrado na [Tabela 30.2](#); a contagem diferencial de células brancas representa o número e a proporção de cada um desses tipos celulares. Cada tipo de célula tem funções específicas dentro do sistema imune: as principais funções são listadas na [Tabela 30.2](#).

TABELA 30.2 Os principais tipos de células, seu percentual aproximado na contagem diferencial de leucócitos e suas principais funções

Tipo celular	Intervalo de referência ($\times 10^9/L$)	Função
--------------	---	--------

Contagem total de leucócitos	4-11	
Neutrófilo	1,6-7,5	Atraído ao local da inflamação por fatores quimiotáticos Tipo de célula mais importante para a fagocitose e inativação de bactérias A opsonização com anticorpo e complemento aumenta a fagocitose
Linfócito	1,5-4,0	Papel fundamental na orquestração da resposta imune e na produção de mediadores solúveis da imunidade
Célula T (CD3+)	0,8-2,66	As células T auxiliares (CD4 +) controlam o desenvolvimento de uma resposta imune secretando citocinas As células T citotóxicas (CD8 +) podem induzir à morte de outras células, como, por exemplo, aquelas infectadas com vírus As células T reguladoras modificam as respostas imunes
Células B (CD19+)	0,1-0,6	Produção de anticorpos
Célula <i>natural killer</i> (CD56+, CD16+)	0,05-0,60	É capaz de causar diretamente a morte celular em células infectadas por vírus ou tumorais
Monócito	0,1-0,8	Células fagocíticas importantes que podem atuar como células apresentadoras de antígenos Produção de citocinas — particularmente na inflamação
Basófilo	<0,1	Importante papel nas respostas alérgicas através da liberação de mediadores, como, por exemplo, histamina Pode ser importante na defesa contra parasitas
Eosinófilo	0,04-0,45	Alguma função fagocitária Importante papel nas reações de hipersensibilidade através da liberação de uma variedade de mediadores Ativação de mastócitos

Cada tipo de célula tem morfologia característica que permite sua identificação em um esfregaço de sangue corado examinado sob um microscópio. A [Figura 30.3](#) ilustra diagramas dos diferentes tipos de glóbulos brancos e os principais tipos de células progenitoras. As membranas celulares são recobertas por moléculas que permitem a interação com o seu ambiente. As moléculas podem ser expressas constitutivamente (i. e., expressas em um estado não estimulado), sendo que a expressão pode ser aumentada por ativação ou ainda ser induzida quando uma célula está ativada. As células têm milhares de moléculas de toda variedade de receptores celulares nas suas superfícies. As moléculas de superfície celular são classificadas pelos seus números de grupo de diferenciação (CD), com um número diferente de CD para tipos individuais de proteínas de membrana celular. (A designação + depois de um número de CD indica que um antígeno específico é expresso por determinada célula. Por exemplo, todas as células T são CD3+; as células T auxiliares são CD4+.) A expressão celular desses marcadores é utilizada para fornecer uma imagem mais detalhada das populações celulares, em relação, por exemplo, a sua maturidade (imaturas ou maduras), estado de ativação/funcionamento e normalidade ou transformação maligna. A expressão aberrante dos marcadores CD é utilizada para classificar malignidades linfoides, enquanto a expressão reduzida de antígenos CD pode ser utilizada na investigação de imunodeficiência, como nos casos de contagem de células CD4 para monitorar a infecção pelo HIV. A técnica (conhecida como a imunofenotipagem) utiliza anticorpos específicos para os marcadores CD e citometria de fluxo para contar e quantificar populações de células. Existem cerca de 400 diferentes proteínas humanas as quais foram atribuídos números de CD. Os marcadores imunológicos mais importantes, as suas principais funções e os tipos de células nas quais são predominantemente expressos são mostrados na [Tabela 30.3](#).

TABELA 30.3 Os principais fenótipos CD, funções normais e tipos de células nos quais são normalmente expressos

Fenótipo	Função da proteína	Células que expressam
CD3	Parte do receptor T	Todas as células T (marcador pan-T)
CD4	Auxilia na interação com as células apresentadoras de antígeno (HLA classe II)	Células T auxiliares
CD8	Auxilia na interação com as células apresentadoras de antígeno (HLA classe I)	Células T citotóxicas
CD19	Correceptor de células B	Células B
CD20	Ativação e diferenciação das células B	Células B
CD45	Diferenciação celular, transdução de sinal e ativação de linfócitos	Todos os leucócitos (antígeno leucocítico comum)
CD16	Liga-se ao F _c γ RIII (liga-se IgG F _c)	Células <i>natural killer</i> , neutrófilos, monócitos,
CD32	Liga-se ao F _c γ RII (liga-se IgG F _c)	Neutrófilos, macrófagos, linfócitos B, eosinófilos
CD64	Liga-se ao F _c γ RI (liga-se IgG F _c)	Monócitos, macrófagos, neutrófilos ativados
CD89	Liga-se ao F _c α R (liga-se IgA F _c)	Monócitos, macrófagos, neutrófilos
CD21	CR2 (liga-se ao C3d)	Células B (algumas)
CD35	CR1 (liga-se ao C3b, C4b)	Neutrófilos, monócitos, células B, eritrócitos
CD25	IL-2R cadeia α	Células B e T ativadas
CD56		Células <i>natural killers</i>
CD40		Células B, células apresentadoras de antígeno

	Liga-se ao ligante CD40 (CD154); proliferação de células B e mudança de classe	
CD11a (+CD418)	Adesão celular (a outras células)	Leucócitos
CD11b (+CD18)	Adesão celular (a outras células) CR3	Monócitos, neutrófilos, células <i>natural killer</i>
CD11c (+CD18)	Adesão celular (a outras células) CR4	Monócitos, neutrófilos, células <i>natural killer</i> , algumas células T e B
CD18 (+CD11a, b, c)	Adesão celular (a outras células)	Leucócitos, monócitos, neutrófilos, células <i>natural killer</i> , algumas células T e B
CD62E	Adesão celular via E selectina (a outras células)	Endotélio, plaquetas
CD62L	Adesão celular via L selectina (a outras células)	Neutrófilos
CD62P	Adesão celular via P selectina (a outras células)	Endotélio
	Proliferação de células B e mudança de classe	Células T ativadas

IL, interleucina; HLA, antígeno linfocítico humano.

As células do sistema imune originam-se das células-tronco hematopoiéticas da medula óssea. As células-tronco individuais respondem a um número de mecanismos de *feedback* positivo ou negativo, como por exemplo fatores estimuladores de colônia, sendo conduzidos a proliferação e diferenciação ao longo de vias comprometidas que darão origem a populações de linfócitos, granulócitos, células APC etc. Os principais processos são esboçados na [Figura 30.3](#).

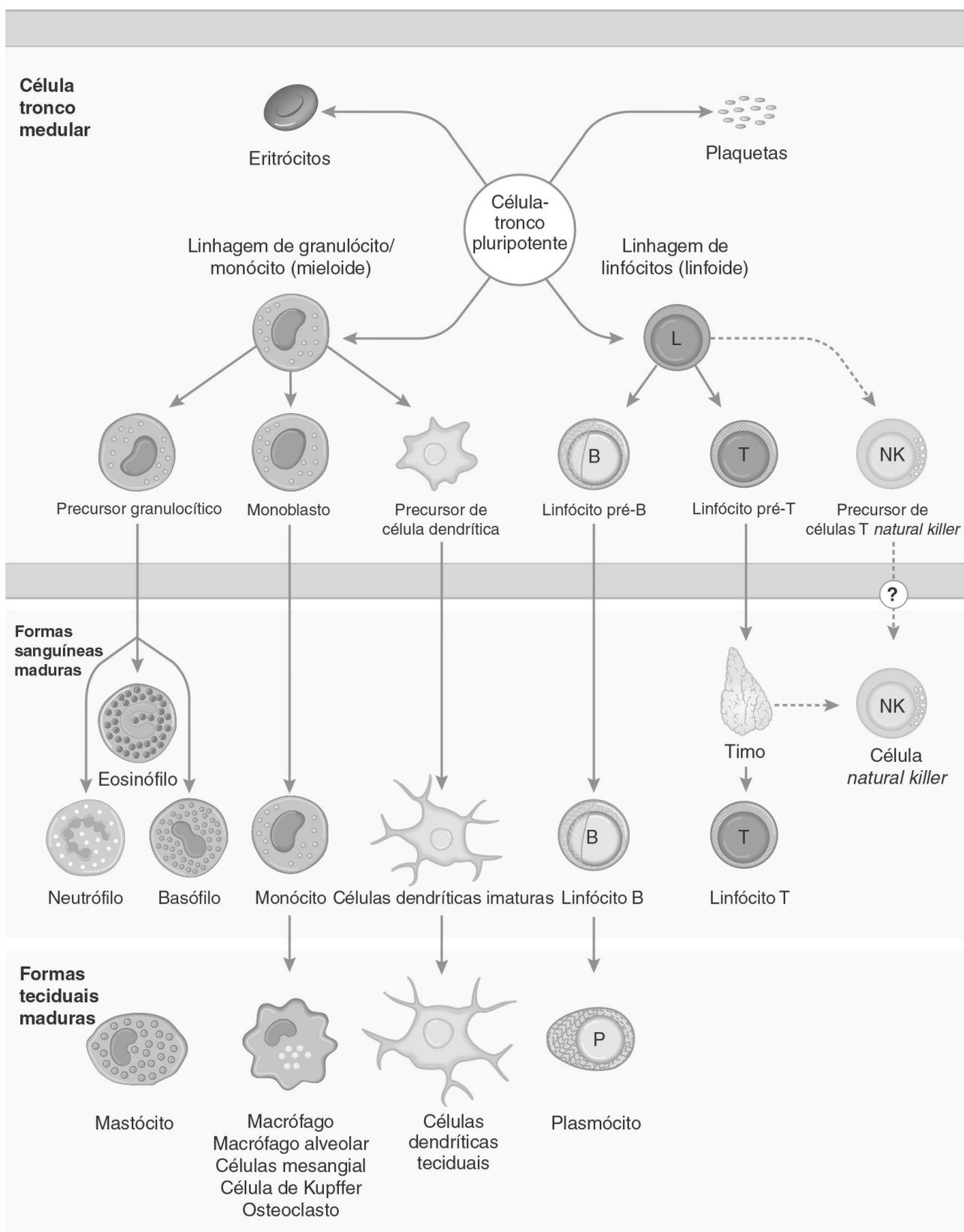


FIGURA 30.3 ■ Principais tipos de leucócitos e sua origem.

Neutrófilos. Os neutrófilos, em comum com os basófilos e eosinófilos, demonstram um grande número de grânulos citoplasmáticos quando corados e examinados por microscopia de luz, sendo assim, denominados granulócitos. O núcleo é multilobado (polimorfonucleares ou PMN, daí o seu nome alternativo, polimorfos) e são os leucócitos mais abundantes na circulação. Os neutrófilos apresentam elevada expressão de moléculas de adesão que permitem o rolamento ao longo das paredes dos vasos sanguíneos. Nos casos de danos aos tecidos ou infecção há um aumento na expressão das moléculas de adesão na superfície vascular e atração dos neutrófilos para o local de inflamação; os neutrófilos então deixam a corrente sanguínea e adentram os tecidos para engolfarem os patógenos invasores ou componentes teciduais danificados e destruí-los, em um processo denominado fagocitose.

As etapas da fagocitose são:

1. **Deslocamento das células para um local da lesão** ou inflamação, atraídas por substâncias químicas liberadas durante o processo inflamatório. As moléculas de adesão endoteliais, por exemplo, são superexpressas para reter as células fagocíticas e impedi-las de se moverem adiante.
2. **No local da lesão**, o microrganismo ou partícula, revestidos por anticorpo e complemento, aderem ao fagócito através dos receptores C3b e F_γ.
3. **A adesão da partícula aos fagócitos** resulta na ativação da membrana do fagócito que inicia uma mudança na sua forma, levando à internalização do material estranho (fagocitose: literalmente, “comer” a partícula).
4. À medida que a partícula é interiorizada na célula, a mesma torna-se rodeada com uma membrana, formando uma vesícula fagocítica ou fagossomo.
5. **O fagossomo funde-se aos lisossomos** para formar um fagolisossomo, no qual o microrganismo é inativado; no caso de material ingerido, ocorre a digestão.
6. **O material completamente digerido** é reutilizado pelas células; o material incompletamente digerido é liberado (por vezes acompanhado de enzimas potencialmente prejudiciais).

A incubação de células fagocitárias *in vitro* com bactérias estimula a fagocitose; no entanto, o revestimento das bactérias com complemento ou anticorpo aumenta significativamente o processo. O processo de revestimento denomina-se opsonização, o qual, em termos simples, habilita a aderência de partículas marcadas à superfície das células (o que confere especificidade ao processo) com subsequente mudança na forma e fagocitose. Apesar de muitas células serem capazes de fagocitar, apenas os neutrófilos e as células do sistema mononuclear fagocitário são consideradas células fagocíticas profissionais. Diversos macrófagos nidam-se a tecidos em particular nos quais desenvolvem funções altamente específicas, por exemplo, células de Kupffer (no fígado), células meangiais (rins), micróglia (cérebro) e células de Langerhans (epiderme).

Basófilos e eosinófilos. Ambas as células são também granulócitos e importantes mediadores celulares na defesa contra patógenos, como por exemplo helmintos parasitos. Os mecanismos de defesa são representados pelos grânulos citoplasmáticos, em vez das funções fagocitárias das células. A relação estreita entre basófilos e mastócitos é baseada no tecido e é importante nas respostas alérgicas.

Monócitos. Os monócitos são macrófagos imaturos que viajam do seu local de origem na medula óssea pela circulação sanguínea até os tecidos nos quais tornar-se-ão macrófagos residentes. Apesar de serem células fagocíticas em potencial, não parecem agir como fagócitos na corrente sanguínea. Os monócitos apresentam receptores que reconhecem diversos produtos bacterianos, constituindo-se em células eficazes na imunidade inata. A interação com estes receptores induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina 1 (IL-1), IL-6 e fatores de necrose tumoral (TNFs). As citocinas descritas são capazes de direcionar muitos aspectos da inflamação e imunidade. Os monócitos também oferecem um mecanismo de defesa de segunda linha valioso, nos casos em que agentes infecciosos rompem as defesas mucosas e adentram a circulação sanguínea.

Linfócitos. As principais subpopulações de linfócitos pertencem às células B ou T. As células-tronco hematopoiéticas dão origem a células-tronco linfopoiéticas que, em última instância, são convertidas em linhagens de células B ou T. Os linfócitos são subdivididos em subtipos com base na presença de moléculas específicas de superfície (Tabela 30.3). As células B (CD19+) podem se diferenciar em plasmócitos produtores de anticorpos (imunoglobulinas) em resposta à exposição antigênica. As células T deixam a medula óssea para maturação no timo. Posteriormente, são diferenciadas em células T auxiliaadoras (CD4+), as quais controlam a resposta imunes através da produção de citocinas ou, ainda, diferenciam-se em células T citotóxicas (CD8) que apresentam papel central na inativação de vírus, fungos e células infectadas. Outros tipos de células T têm sido reconhecidos como importantes protagonistas da resposta imune; como exemplo podemos citar as células T reguladoras (T_{reg}), que participam na modulação das células T autorreativas e células Th17 (T auxiliaadoras) nas respostas inflamatórias.

Existem dois tipos de células T auxiliaadoras (Th1 e Th2), que são definidas de acordo com as citocinas produzidas. As células Th1 produzem predominantemente IL-2, TNF α / β e interferon γ , além de direcionar a imunidade mediada por células T citotóxicas, estimulação de macrófagos, inflamação e produção de imunoglobulinas tais como IgG1 e IgG3 pelas células B. As células Th2 produzem predominantemente IL-4, 5, 6, 10 e 13, sendo importantes no direcionamento das respostas mediadas pela IgE e no crescimento de mastócitos e eosinófilos.

As células *natural killer* (NK) (CD16 + e CD56 +) são células citolíticas da linhagem de linfócitos, atuando de forma um pouco diferente das células Tc citotóxicas.

Os linfócitos B e T são o coração da resposta imune adaptativa em virtude de seus receptores de antígeno (Ig e receptor de células T, TCR). Uma comparação entre os receptores de células B e T é apresentada na Tabela 30.4. A propriedade de ligação ao antígeno é compartilhada também pelo antígeno leucocitário humano (HLA). Esses três conjuntos de moléculas

ligadoras de antígeno são produtos, ou produtos parciais, da superfamília de genes para imunoglobulina e são todos compostos por um ou mais domínios homólogos de aproximadamente 110 aminoácidos, tal como ilustrado na [Figura 30.4](#).

TABELA 30.4 Comparação entre o receptor de célula B e o receptor de células T

	Receptor de células B (IgM ligada à membrana)	Receptor de células T
Similaridades	Varição criada por rearranjo de genes Parte de um complexo de proteínas, incluindo as cadeias acessórias e os adaptadores de sinalização Domínios variáveis e constantes	
Diferenças	Duas cadeias pesadas e duas cadeias leves Hipermutação somática permite maturação por afinidade Mudança de classe IgM para outras classes de imunoglobulinas Liga-se diretamente a um antígeno específico	Duas cadeias polipeptídicas ($\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$) Não há hipermutação somática Não há mudança de classe Liga-se a um antígeno específico somente quando ligada a uma molécula HLA apropriada

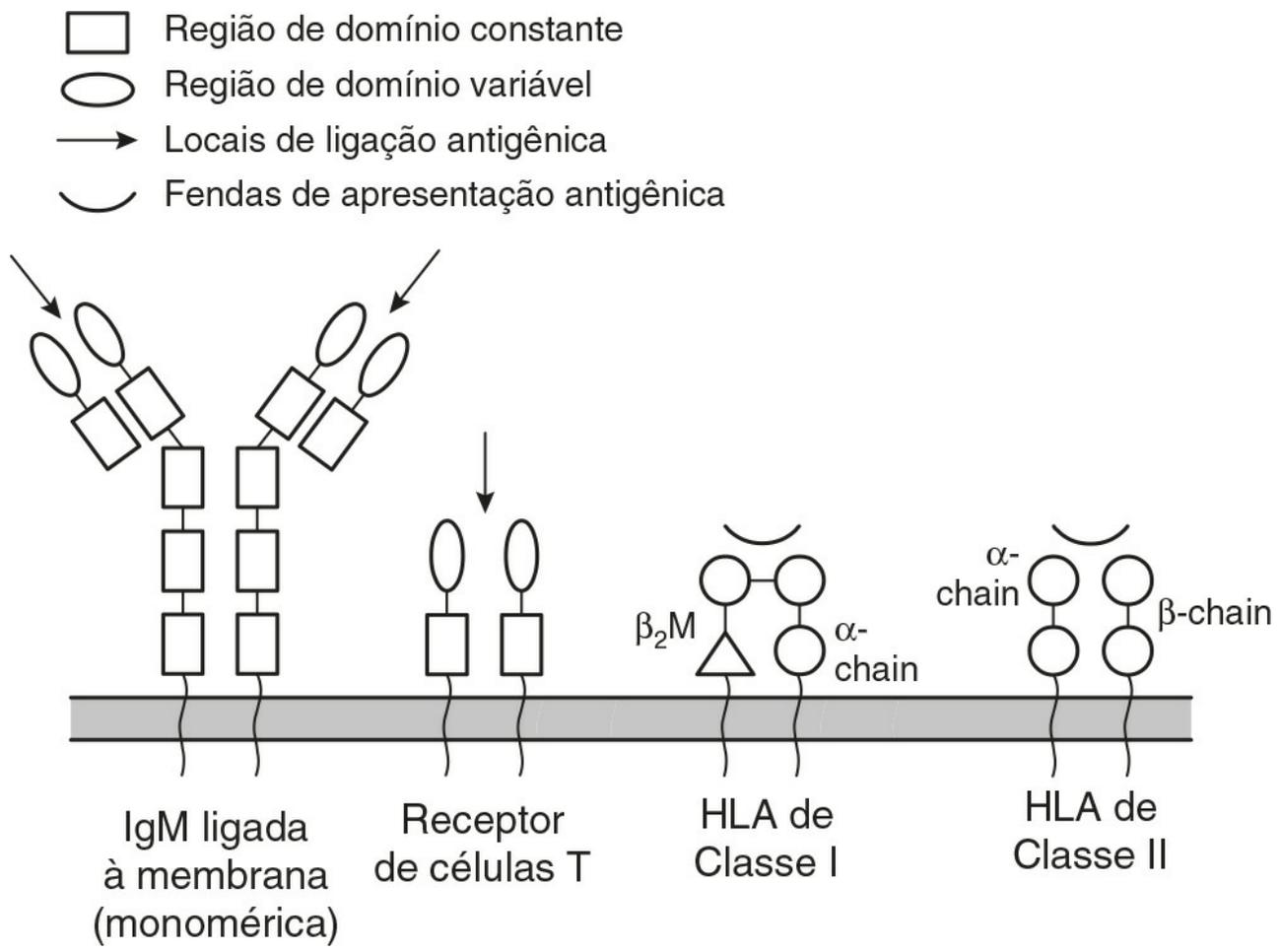


FIGURA 30.4 ■ Moléculas de apresentação e ligação de antígenos. β_2m , β_2 -microglobulina; HLA, antígeno leucocitário humano.

Reconhecimento de antígenos

Imunoglobulinas. As imunoglobulinas são proteínas produzidas por células da linhagem de linfócitos B, quer na forma ligada à membrana, como um receptor do antígeno, quer como um produto secretado com atividade de anticorpo. Ambas as formas, ligada à membrana e secretada, diferem apenas nos resíduos de aminoácido terminais responsáveis por ancorar a proteína na membrana ou permitir a secreção. A unidade monomérica básica da imunoglobulina consiste de duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas dispostas em forma de Y ([Fig. 30.5](#)). Nos seres humanos, existem cinco possíveis cadeias pesadas (γ , α , μ , δ e ϵ) que conferem nome a cinco classes de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE). Além disso, existem quatro subclasses de IgG e duas subclasses de IgA. Existem dois tipos de cadeia leve (κ e λ).

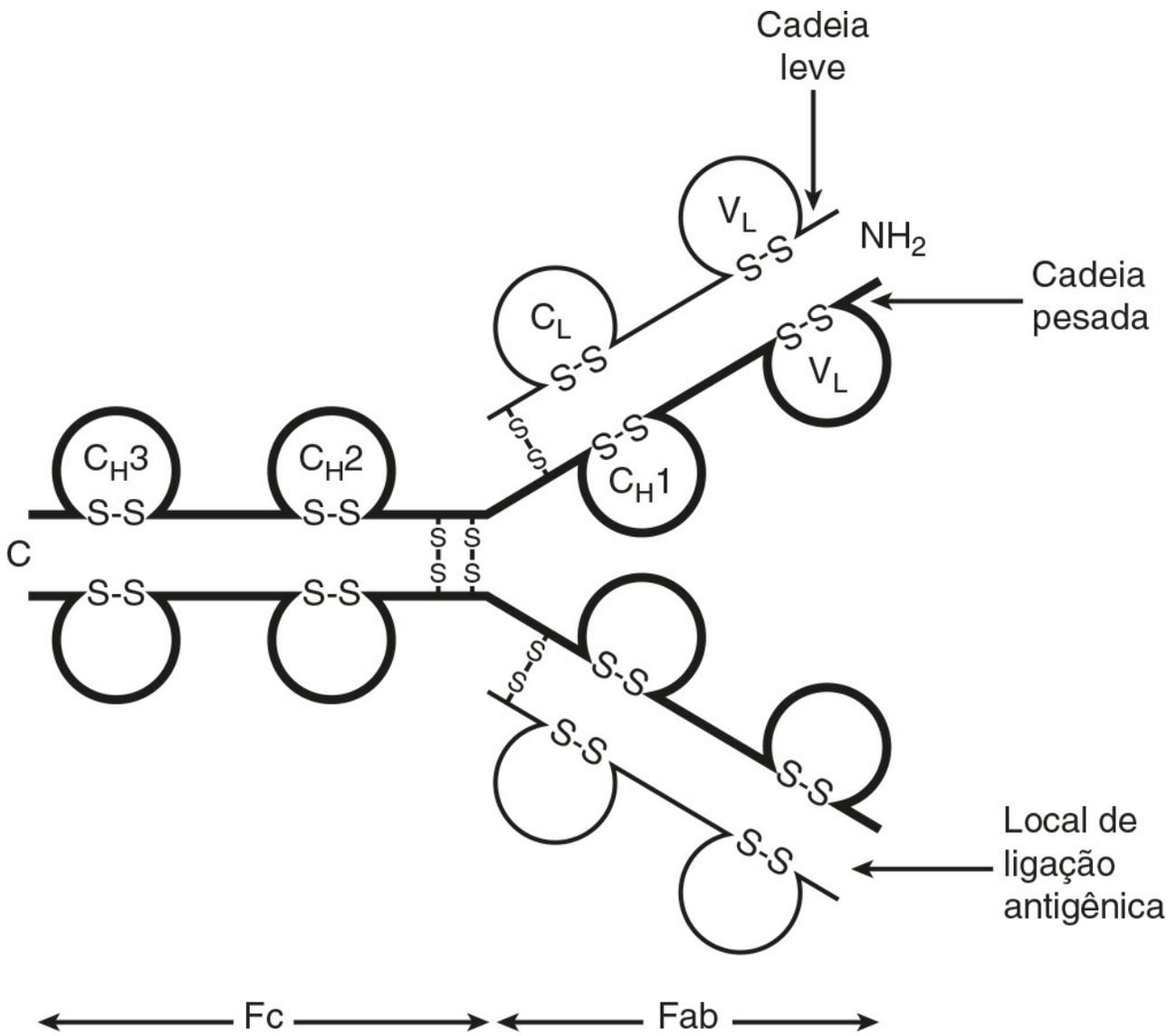


FIGURA 30.5 ■ Estrutura básica de uma molécula de imunoglobulina.

A classe (ou subclasse) das cadeias pesadas e os tipos de cadeias leves são determinados pelas sequências de aminoácidos comuns nas áreas da molécula denominadas domínios constantes. As cadeias leves apresentam um domínio constante e as cadeias pesadas possuem três ou quatro domínios constantes, dependendo da classe, e são essas áreas que conferem funcionalidade às moléculas de imunoglobulina segregadas. Cada cadeia também tem um único domínio de grande variabilidade na estrutura de aminoácidos, chamada domínio variável. As cadeias pesadas e leves estão dispostas de tal modo que seus domínios variáveis são adjacentes, formando um sulco no qual ligação ao antígeno ocorre.

Hipoteticamente, se cada receptor de reconhecimento antigênico em células B e T fosse codificado com base no princípio um gene/uma enzima, tais receptores exigiriam mais do que o DNA total presente no interior de células individuais. O enorme escopo de receptores de reconhecimento antigênico é conseguido através de um mecanismo de recombinação genética.

Em humanos, o gene para a produção da cadeia pesada da imunoglobulina está localizado no cromossomo 14. Na linhagem germinativa, há um grande número (estimado em 250-1.000) de segmentos gênicos variáveis (V), seguidos por pequenos números de segmentos de genes D (~12) e J (~4). Finalmente, há um segmento de gene constante (C) que pode codificar qualquer uma das cadeias pesadas de imunoglobulina. Um diagrama do gene da cadeia pesada de imunoglobulina é mostrado na [Figura 30.6](#). O processamento deste material genético ocorre por deleção de íntrons (o DNA não codificante) e união dos conjuntos de éxons (as porções de codificação do gene). Um dos muitos genes da região V é selecionado e unificado a um dos genes de região D que se encontra ligado a um dos genes da região J. Esta sequência VDJ é ligada então aos genes da região constante, tipicamente começando com o gene μ , que é o primeiro gene da cadeia pesada da sequência a jusante, resultando na produção de IgM. Os genes para as cadeias leves κ e λ estão localizados nos cromossomos 2 e 22, respectivamente, e são semelhantes ao gene da cadeia pesada, exceto por não apresentarem uma região D. A diversidade da região variável é gerada pelo grande número de possíveis combinações entre as regiões gênicas V, D e J ou V e J, variação na qual estes genes são unidos, gerados por mutação somática durante o desenvolvimento da célula.

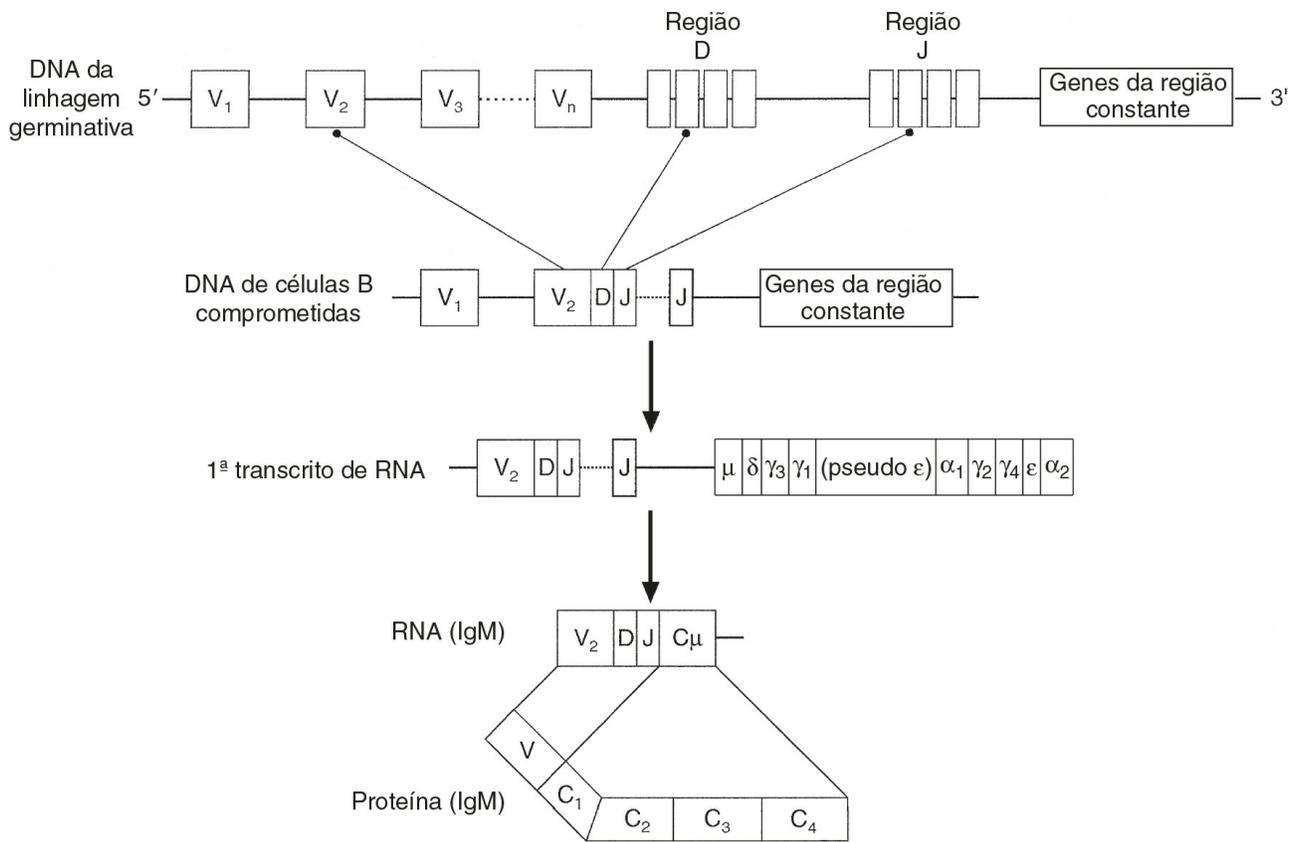


FIGURA 30.6 ■ O gene da cadeia pesada de imunoglobulina.

A exclusão alélica é o processo celular pelo qual apenas um cromossomo, de cada par responsável por codificar determinada imunoglobulina, é traduzido. Cada célula, teoricamente, tem duas chances de rearranjo para cada gene. Os produtos de rearranjos malsucedidos são secretados pela célula e degradados ou depurados pelos rins. O(s) gene(s) da cadeia pesada da imunoglobulina é(são) rearranjado(s) em primeiro lugar, seguido pelo rearranjo dos genes κ . Em cerca de 40% das células, os rearranjos dos genes κ são abortivos, induzindo a célula a prosseguir com o rearranjo do gene λ . Um pequeno excesso de cadeias leves livres (policlonal) é produzido. A molécula de imunoglobulina é então montada e expressa na superfície das células B. A célula está agora comprometida com um tipo de cadeia leve e com especificidade única de região variável (também denominada idiótipo). A organização do gene da cadeia pesada habilita a emenda da região variável a uma cadeia pesada distinta pelo processo de “mudança de classe”. Esse processo ocorre após a interação antigênica, quando as células que demonstraram reconhecimento apropriado do antígeno são estimuladas a proliferar. A IgM é o anticorpo produzido nas respostas imunes primárias; as IgG (ou IgA ou IgE), produzidas após a mudança de classe, são produzidas nas respostas imunes secundárias, como demonstrado na [Figura 30.7](#). Algumas células maturarão em células de memória e outras em plasmócitos. Os plasmócitos são tipicamente não proliferativos, apresentando pouca imunoglobulina ligada à membrana, apesar de secretarem grandes quantidades.

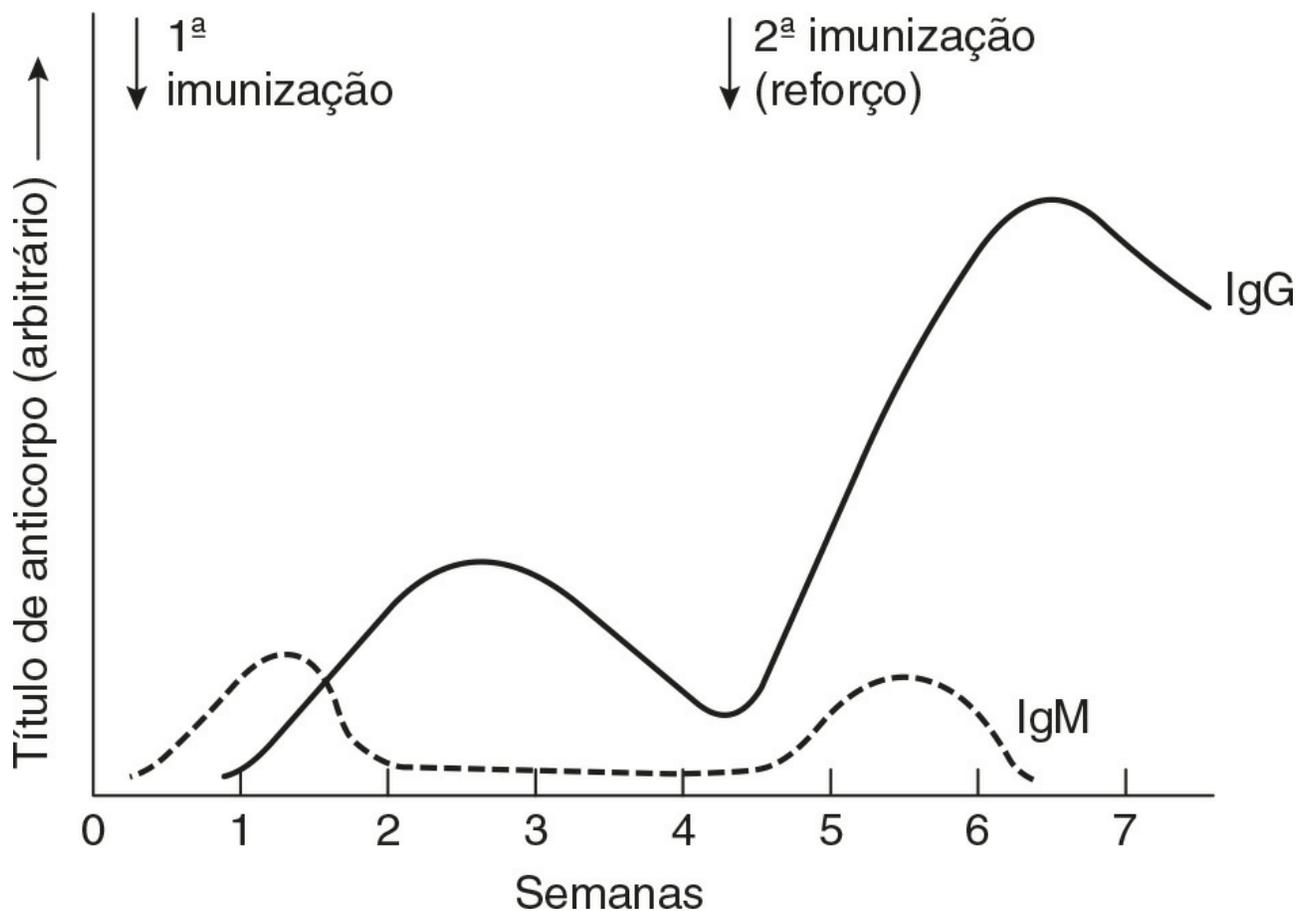


FIGURA 30.7 ■ Produção de anticorpos nas respostas primária e secundária.

As IgA e IgM ocorrem como oligômeros de unidade básica. A combinação é facilitada pela adição de uma cadeia polipeptídica curta denominada cadeia J. Essa cadeia J não deve ser confundida com os segmentos do gene J que codifica parte da região variável da molécula de imunoglobulina — os dois não têm qualquer relação. No plasma, a IgM ocorre como um pentâmero. A IgA pode ocorrer como um dímero, forma predominante nas secreções. Uma glicoproteína chamada “peça secretora” é sintetizada pelas células epiteliais da mucosa e integrada às moléculas de IgA secretadas, tornando-as mais resistentes à degradação pelo ambiente da mucosa.

As principais propriedades das imunoglobulinas são mostradas na [Tabela 30.5](#).

TABELA 30.5 Principais propriedades das imunoglobulinas

Propriedade ou função	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Peso molecular (kDa)	150	160 (monômero)	900 (pentâmero)	185	200
Intervalo de referência no adulto (g/L)	6,0-16,0	0,8-4,0	0,5-2,0	0,01-0,5	<0,1
% de carboidratos	3	8	12	13	12
Subclasses	4	2	0	0	0
Fixação de complemento: via clássica	Sim	Não	Sim	Não	Não
Fixação de complemento: via alternativa	Não	Sim	Não	Não	Não
Capacidade de cruzar a placenta	Sim	Não	Não	Não	Não
Capacidade de ligação aos receptores Fc em fagócitos	Sim	Não	Sim	Não	Não
Capacidade de ligação aos receptores Fc em mastócitos	Não	Não	Não	Não	Sim

Sob circunstâncias normais, existe uma enorme heterogeneidade entre as moléculas de imunoglobulina. A variação resulta em imunoglobulinas policlonais, representativas de todas as categorias, tipos de cadeia leve e de um grande número de idiótipos diferentes. Cada imunoglobulina é produzida por um clone de célula B diferente, até mesmo para um único antígeno. Imunoglobulinas monoclonais, que consistem de uma única classe de cadeia pesada, tipo de cadeia leve e idiótipo, são resultado da proliferação de um único clone de células B. Na verdade, as imunoglobulinas policlonais compreendem quantidades muito pequenas de muitos milhares de imunoglobulinas monoclonais.

Cada classe e subclasse de imunoglobulina tem sua própria função ou conjunto de funções. A IgG é o anticorpo mais abundante na circulação e também se difunde para o compartimento extravascular, permeando todos os tecidos. Além disso, é

produzida em respostas imunes secundárias e é vital para a memória imunológica. Existem quatro subclasses, representadas pelas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, com aproximadamente 65, 25, 7 e 3%, respectivamente, do total de IgG. As respostas envolvendo IgG1 e IgG3 aparecem mais rapidamente, enquanto a IgG2 e IgG4, mais lentamente. As IgG1, IgG2 e IgG3 são ativadores potentes da cascata clássica do complemento. A IgG (ligada a um antígeno) liga-se aos receptores Fcγ I, II e III nos neutrófilos, macrófagos, etc. visando a facilitar e a melhorar a fagocitose. A IgG tem meia-vida de, aproximadamente, 21 dias, na dependência da concentração no plasma; o catabolismo é alto nas concentrações altas e reduzido nas concentrações baixas.

A IgA é a principal imunoglobulina das secreções mucosas e também é produzida em respostas imunes secundárias. É mais importante na ligação e neutralização de organismos em superfícies mucosas sem, no entanto, interagir com outros sistemas imunológicos.

A IgM é o anticorpo da resposta imune primária, culminando no processo de mudança de classe, que induz as células B a produzirem os anticorpos IgG ou IgA, característicos da resposta secundária. A estrutura pentamérica da IgM confere um bom potencial de ligação ao antígeno e a seu elevado peso molecular a mantém restrita ao compartimento vascular. As meias-vidas da IgA e da IgM independem de suas concentrações no plasma, sendo aproximadamente cinco dias para ambos.

A IgD é detectável em células B no início de seu desenvolvimento, mas a sua concentração no plasma é normalmente muito baixa. A função exata não é conhecida; entretanto, é provável que seja importante no processamento de antígenos em células B imaturas.

A concentração plasmática de IgE é muito baixa; sua atividade depende da ligação ao receptor Fcε em mastócitos e basófilos. A liberação dos mediadores inflamatórios por essas células é precipitada pela ligação da IgE de superfície a um antígeno ou alérgeno específico.

Receptores de células T. O receptor de células T é um pouco mais simples. É um heterodímero em que cada cadeia polipeptídica é composta por dois domínios, um variável e um constante. Existem quatro possíveis cadeias polipeptídicas, α, β, γ e δ. Um receptor é constituído por um emparelhamento de qualquer α com β ou γ com δ. Em nenhuma célula há a expressão de ambos os tipos, bem como não existem outros emparelhamentos possíveis (p. ex., α com δ). Os domínios variáveis são construídos de forma semelhante a partir de segmentos de genes, tal como descrito para os receptores de imunoglobulina (V, D e J para β e δ; V e J para α e γ), e, em seguida, reunidos em regiões constantes correspondentes.

O receptor de células T difere do receptor de imunoglobulina na medida em que não tem sequências hipermutáveis e, por conseguinte, não demonstra maturação de afinidade. Além disto, os receptores de célula T só reconhecem antígenos vinculados a uma molécula de HLA (antígeno humano leucocitário) expressa na superfície de uma célula apresentadora de antígeno adequada (APC).

Antígenos leucocitários humanos (HLA). O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) é um grupo de moléculas essenciais para o desenvolvimento de respostas imunes adaptativas. Em humanos, os genes para estas moléculas, designados como antígeno leucocitário humano (HLA), estão no cromossomo 6. Os HLAs são expressos na superfície da célula e se ligam a peptídeos através de uma fenda de ligação antigênica, em que podem ser reconhecidos pelas células T através do receptor de células T. Existem dois tipos de HLA, a saber: classe I e classe II, resumidos na [Tabela 30.6](#).

TABELA 30.6 Comparação entre a HLA de classe I e classe II

	Classe I	Classe II
Estrutura	Cadeia variável pesada + cadeia não variável (β2-microglobulina)	Duas cadeias variáveis, α e β
Expressão	Maioria das células nucleadas	Células apresentadoras de antígeno; podem ser induzidas em outros tipos celulares
Antígeno apresentado	Antígeno intracelular, isto é, viral, próprio de 8-9 aminoácidos	Antígeno extracelular, por exemplo microrganismos e seus produtos de 14-22 aminoácidos
Loci gênico	HLA-A, B, C	HLA-DQ, DR, DP
Resposta da célula T	Células T CD8 +	Células T CD4 +

As moléculas HLA ligam-se a antígenos, porém são diferentes dos receptores nas células B e T, em que não há rearranjo gênico. Em vez disso, os genes HLA são altamente polimórficos, isto é, as suas sequências de nucleotídeos variam entre indivíduos resultando em diferentes alelos, resumidos na [Figura 30.8](#).

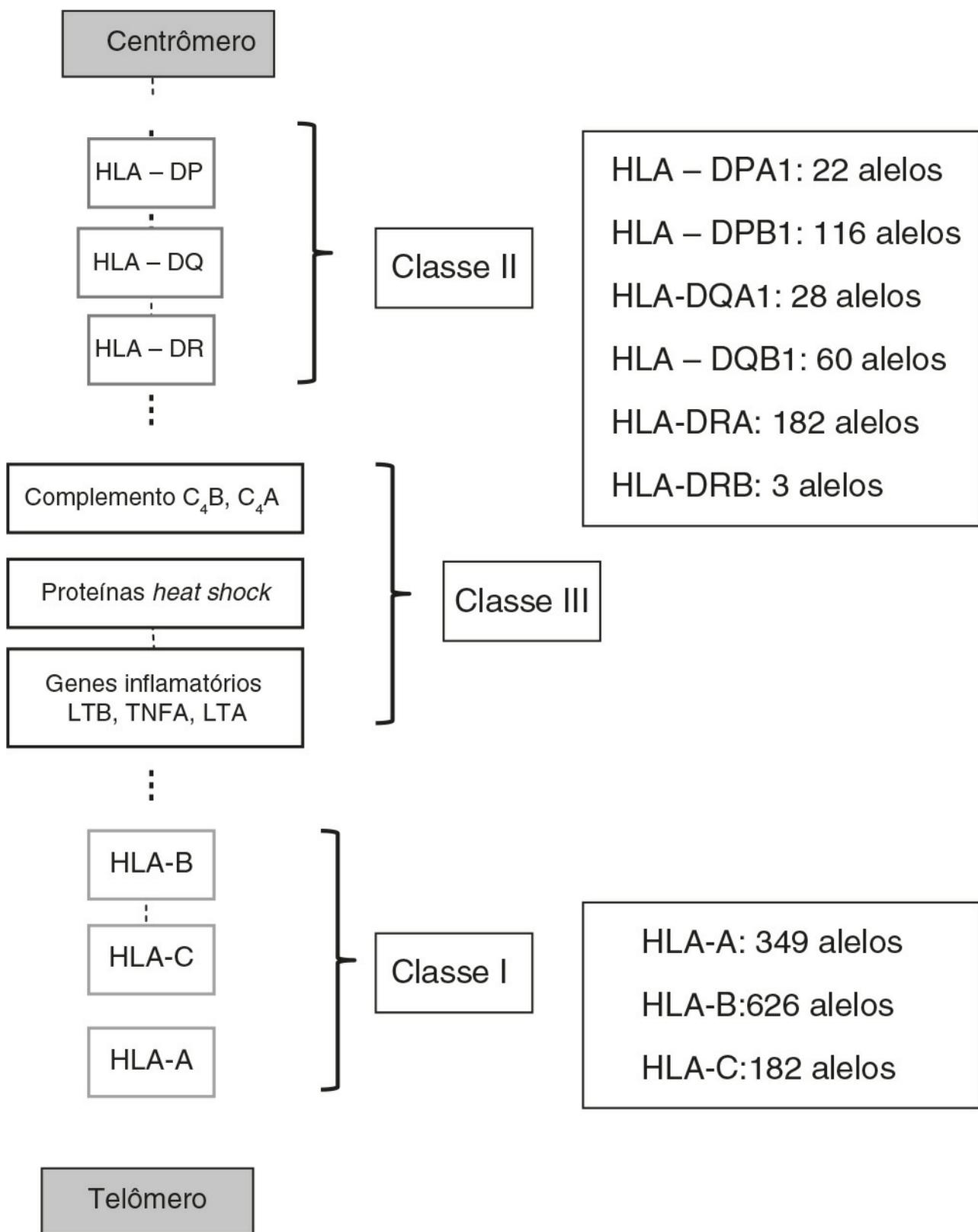


FIGURA 30.8 ■ Visão simplificada do *locus MHC* no cromossomo 6 humano. O *locus MHC* é de 4 MB e codifica ~ 300 genes. As linhas tracejadas são utilizadas para indicar que outros genes se encontram entre os que são apresentados.

As moléculas HLA de classe I são amplamente expressas na maioria das células nucleadas. Compreendem um pequeno polipeptídeo não membranar, β 2-microglobulina (a cadeia não variável de MHC classe I) covalentemente ligada a uma cadeia pesada, caracterizada por ser uma proteína de membrana integral com domínios externos. A variação dentro do MHC classe I surge de polimorfismos no interior dos genes para as cadeias pesadas. Há três *loci* para classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C). Cada indivíduo herda A, B e C a partir de cada um dos pais; ao contrário da situação das imunoglobulinas e dos TCR, não há exclusão alélica: ambos os conjuntos de genes são traduzidos. Todos os tipos ocorrem em qualquer célula. Devido aos polimorfismos, é provável que qualquer indivíduo será heterozigoto para cada *locus*; por conseguinte, seis produtos serão formados.

As moléculas de HLA classe II são expressas principalmente em células imunes, particularmente aquelas capazes de apresentar antígenos. A expressão de moléculas de HLA classe II pode ainda ser induzida em muitos outros tipos de células e compreendem dois polipeptídeos transmembrana (cadeias α e β) de tamanho similar. Assim como para a classe I, há três *loci* (HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP). Mais uma vez, a probabilidade é que tais propriedades resultarão em, pelo menos, seis receptores distintos. O sistema de classe II é, no entanto, mais complexo. Durante a evolução, houve replicação de alguns *loci* de tal modo que foi possível expressar um número diferente de tipos de DR e DQ, levando a um aumento de diversidade. Mesmo com as variações descritas anteriormente, fica claro que o número total de diferentes tipos de HLA expressos em qualquer indivíduo é relativamente pequeno quando comparado ao número de imunoglobulinas e TCR.

Apresentação de antígenos

Ao contrário da imunoglobulina e do TCR, as moléculas de HLA são associadas, no compartimento intracelular, a um antígeno peptídico durante a montagem da molécula, de modo que a molécula de HLA previamente “associada ao antígeno” é expressa na superfície da célula. De fato, verifica-se que a ligação ao antígeno é essencial para a estabilidade da molécula e que a HLA sem o antígeno é intrinsecamente instável. O antígeno liga-se aos sulcos formados pela dobra das moléculas de classe I e a junção das cadeias α e β na classe II. A fonte do antígeno é diferente para cada classe. Moléculas de Classe I ligam-se a antígenos sintetizados intracelularmente, como por exemplo peptídeos próprios ou antígenos virais; tais antígenos podem ser capazes de estimular uma resposta imune através de células T CD8+, resultando na destruição da célula alvo. As moléculas de Classe II ligam-se a antígenos derivados do meio extracelular, como, por exemplo, microrganismos ou produtos microbianos. Esses antígenos são internalizados pela célula APC, nas quais sofrem degradação proteolítica parcial e, em seguida, são ligados às moléculas de classe II para a apresentação antigênica. Esses antígenos são reconhecidos por células T CD4+ e estimulam uma resposta imune.

As células B podem atuar como células apresentadoras de antígenos. As suas imunoglobulinas de superfície são capazes de reagir com moléculas antigênicas livres, formando complexos que são levados para o interior das células, local no qual o antígeno é degradado em peptídeos. Esses peptídeos podem combinar-se a moléculas de *HLA* da classe II, permitindo a apresentação de antígenos às células T.

Ativação imune celular

A ligação antigênica, por si só, raramente estimulará uma resposta imunológica. Algumas sequências muito repetitivas de antígenos, como por exemplo sequências polissacarídicas, podem estimular diretamente as células B. No entanto, a resposta à maior parte dos antígenos, tanto por parte das células T quanto B, requer sinalização adicional por citocinas ou, ainda, contato com outros tipos de células mediado através de moléculas acessórias ou coligadoras expressas nessas células. As interações celulares acessórias são inúmeras e complexas; portanto, recomenda-se ao leitor que se remeta a textos dedicados a imunologia.

Complemento

O sistema do complemento

O sistema do complemento é composto por aproximadamente 30 proteínas do plasma, normalmente presentes em formas inativas (zimogênios). A ativação resulta na geração de uma cascata de enzimas que conduz à ativação da via citolítica terminal (complexo de ataque à membrana). A ativação pode ocorrer através de duas vias principais: via clássica e via alternativa. Ademais, o complemento pode ser ativado através da via da lectina, podendo também ser recrutado pela atividade proteolítica gerada por outras vias fisiológicas tais como a coagulação. O sistema é inerentemente instável e sujeito a regulação por várias proteínas (ver a seguir). Um diagrama simples do sistema do complemento é mostrado na [Figura 30.9](#). O papel do sistema de complemento como um todo é destruir patógenos invasores através do complexo de ataque à membrana e opsonização; entretanto, há muitos outros efeitos decorrentes da ativação do complemento, como mostrado na [Tabela 30.7](#). Durante a ativação dos componentes primários (C2, C4, C3 e C5), peptídeos menores são clivados dos zimogênios. Tais peptídeos têm atividades biológicas poderosas: são capazes de iniciar e potencializar a inflamação por aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e atrair células inflamatórias e imunes a um local de lesão através de um processo designado quimiotaxia.

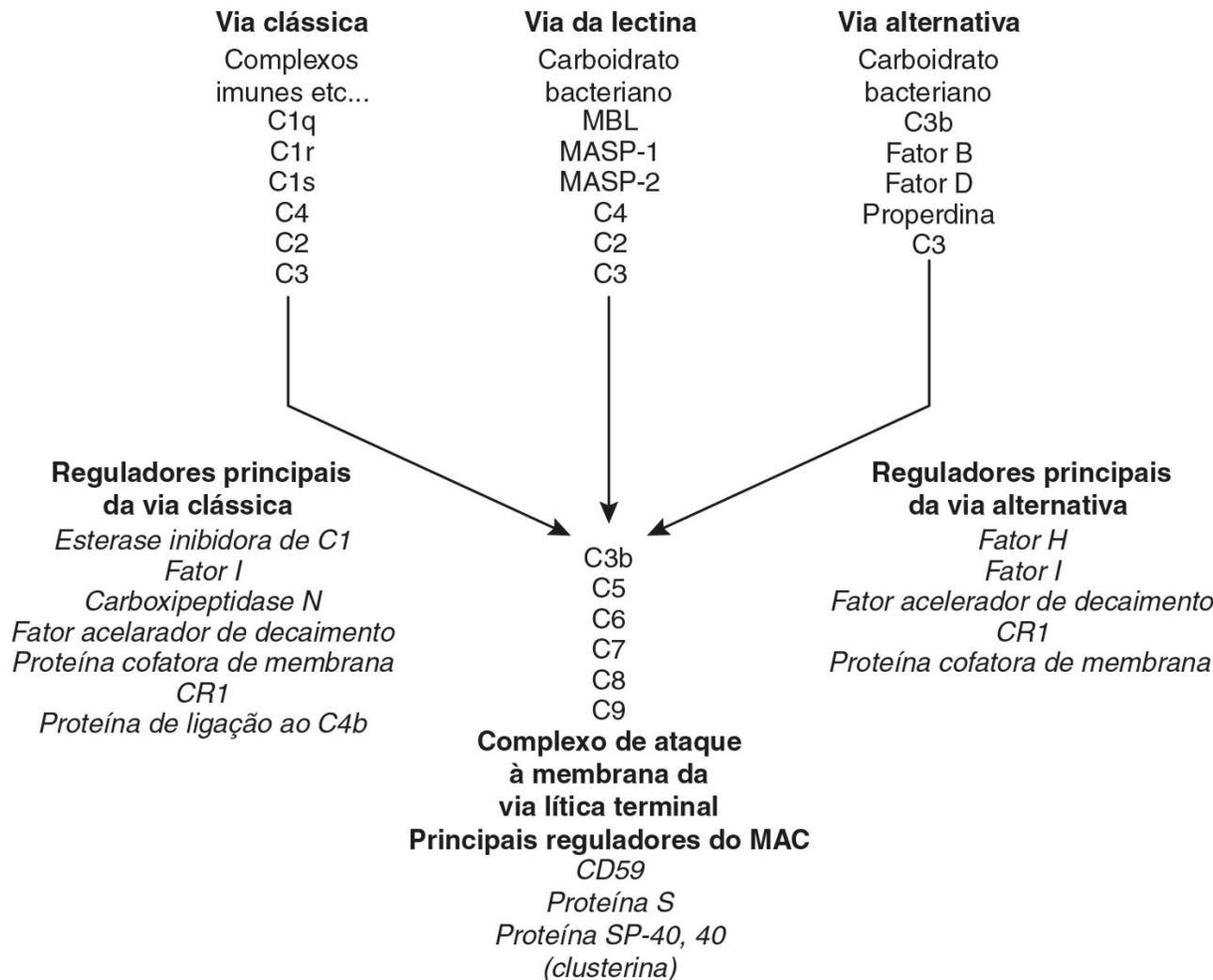


FIGURA 30.9 ■ O sistema complemento, mostrando as vias de ativação e suas principais proteínas reguladoras.

TABELA 30.7 Principais ações dos componentes do sistema complemento

Componentes do complemento	Efeito
C1q, C3, C4	Limpeza de complexos imunes Limpeza de restos celulares
C3a, C4a, C5a (anafilatoxinas)	Liberação de histamina de mastócitos Aumento da contração do músculo liso Aumento da permeabilidade vascular Inflamação
C3b (opsonina)	Ligação do complexo antígeno-anticorpo aos receptores dos fagócitos, permitindo fagocitose e destruição eficaz
C5a, C3a (quimiotaxinas)	Recrutamento de fagócitos em áreas de inflamação
C5-C9 (complexo de ataque à membrana)	Lise celular bacteriana Sinalização celular

O fragmento maior formado durante a ativação é identificado pela anotação alfabética “b” (p. ex., C3b) e o menor fragmento, “a” (p. ex., C3a). Alguns autores usam uma linha sobreposta ao nome do componente (p. exemplo, C1s) para denotar uma enzima ativa capaz de ativar o próximo componente; essa convenção é desnecessária e não foi adotada neste capítulo.

Ativação através da via alternativa

A via alternativa é iniciada no nível do componente C3, contornando os componentes anteriores C1, C4 e C2, os quais são ativados na via clássica. O C3 é espontaneamente degradado nos fluidos teciduais e é rapidamente inativado. No entanto, em superfícies ativadoras, tais como os tecidos lesionados e os componentes das paredes bacterianas (i.e., os lipopolissacarídeos), o C3 degradado é estabilizado, podendo então formar uma enzima capaz de ativar mais C3 e, ainda, gerar uma enzima para clivar C5, culminando na ativação da sequência terminal da via.

Ativação através da via clássica

Os complexos antígeno-anticorpo (complexos imunes) ligados ao C1 ativam a via clássica. O C1 é um complexo trimolecular de C1s, C1r e C1q. A ligação de C1 libera a enzima C1s (esterase C1) que é capaz de clivar C4 e C2; ainda, o complexo formado pelos fragmentos maiores de ambas moléculas, C4 e C2, dá origem a uma enzima capaz de ativar o C3. O percurso além deste ponto é comum com a via alternativa.

Ativação através da via da lectina

Vários componentes da parede celular das bactérias são capazes de interagir com a lectina de ligação à manose (MBL), uma proteína do sangue. O complexo resultante é capaz de estimular as proteases de serina que podem ativar diretamente o componente C4.

Regulação das vias do complemento

Muitas proteínas do complemento apresentam um local de clivagem natural, tornando-as inerentemente instáveis; por conseguinte, a presença de proteínas reguladoras é vital para evitar a ativação descontrolada da cascata. Algumas das proteínas de controle são proteínas circulantes, enquanto outras são membranares; algumas têm atividade enzimática, outras são simples proteínas de ligação. As proteínas regulatórias do sistema complemento mais importantes são mostradas na [Tabela 30.8](#).

TABELA 30.8 Principais mecanismos de controle da cascata do complemento

Mecanismos de controle do complemento	Atividade
Inibidor de esterase do C1	Inibidor de protease que bloqueia a atividade da esterase de C1
Fator H	Liga-se ao C3b e melhora a ação de degradação do Fator I
Fator I	Enzima que degrada C3b e C4b
Proteína de ligação C4b	Liga-se ao C4 e aumenta a sua destruição pelo Fator I
Proteína S e SP-40, 40 (clusterina)	Liga-se ao C5b67 e impede a formação do complexo de ataque à membrana
Carboxipeptidase N	Enzima que inativa C3a, C4b e C5a
Fator de aceleração do decaimento	Glicoproteína transmembrana presente na maioria das células sanguíneas que liga C4b e inibe a C3 convertase
Proteína cofatora de membrana (CD46)	Proteína de membrana de ligação ao C3
Fator inibidor do complexo de ataque à membrana (CD59)	Proteína de membrana que impede a inserção do complexo de ataque à membrana
Receptor de complemento I (CRI, CD35)	Receptor de alta afinidade para C3b e C4b na superfície dos eritrócitos

Proteínas de fase aguda

A inflamação é um processo patológico fundamental que ocorre em resposta à lesão tecidual. A resposta inflamatória tem três etapas principais: reação local; destruição e/ou remoção do material prejudicial e reparação e cicatrização do tecido lesionado. Os fatores estimuladores da inflamação incluem trauma, infecção, infarto e deposição de complexos imunes; todos resultam na liberação de mediadores inflamatórios ([Tabela 30.9](#)) e nos sinais clássicos da inflamação – eritema, tumor, rubor ou calor, dor e perda (ou prejuízo) de função. Tais características podem ser localizadas, mas na inflamação mais grave há uma resposta generalizada incluindo também febre, leucocitose e produção de uma variedade de proteínas de fase aguda derivadas do fígado. As funções dessas proteínas encontram-se resumidas na [Tabela 30.10](#).

TABELA 30.9 Mediadores inflamatórios e as suas ações

Mediador	Ação
Fator ativador de plaquetas, histamina, prostaglandinas	Vasodilatação
Fator ativador de plaquetas, histamina, complemento C3a e C5a, bradicinina, leucotrienos	Aumento da permeabilidade vascular
IL-8, IL-1, TNF α , complemento C5a, leucotrienos	Adesão e quimiotaxia de leucócitos
Bradicinina e prostaglandinas	Dor
Enzimas (proteases) e produtos da explosão respiratória de neutrófilos (radicais livres)	Dano tecidual
Citocinas inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF α	Produção hepática de proteínas da fase aguda

TABELA 30.10 Funções das proteínas de fase aguda

Função na fase aguda	Exemplos
----------------------	----------

Mediar	Atuar como parte da complexa rede de mediadores inflamatórios: a proteína C reativa (CRP) se liga a uma variedade de ligantes e ativa o complemento; os componentes do complemento são importantes opsoninas e fatores quimiotáticos; o fibrinogênio e os componentes da coagulação formam coágulos e matrizes de fibrina como base para reparação
Inibir	Inibir a atividade da protease e controlar as vias: α 1-antitripsina e α 1-antiquimotripsina inibem as ações das enzimas liberadas a partir de leucócitos durante a fagocitose; a inibidora de esterase C1 inibe parte do sistema complemento
Eliminar	Inibir ou eliminar substâncias nocivas produzidas durante o processo inflamatório: a haptoglobina combina-se com hemoglobina livre para formar um complexo que é rapidamente depurado pelo fígado; as CRP podem opsonizar DNA e detritos celulares de membrana
Regular	Modular a resposta imune: a glicoproteína ácida α 1 é expressa nas membranas de linfócitos
Reparar	Controlar e estabelecer os elementos do tecido conjuntivo: a α 1-antitripsina e α 1-antiquimotripsina são depositadas de forma sequencial na superfície das fibras elásticas recém-formadas; a glicoproteína ácida α 1 promove o crescimento de fibroblastos

As proteínas de fase aguda demonstram diversas propriedades, incluindo aquelas relacionadas a cinética de suas respostas, como mostrado na [Tabela 30.11](#). A magnitude da resposta é geralmente relacionada ao grau de lesão, embora outros fatores tais como a taxa catabólica, influências hormonais e variabilidade genética também sejam importantes.

TABELA 30.11 Propriedades das principais proteínas de fase aguda

Proteína	Massa molecular (kDa)	Meia-vida (dias)	Concentração normal no plasma adulto (g/L)	Magnitude do aumento na concentração
Ceruloplasmina	135	2,5	0,2-0,6	} Mais de 50% de aumento
Complemento C3	185	2,5	0,7-1,7	
Glicoproteína ácida α 1	41	2,3	0,5-1,0	} Aumento de duas a três vezes
α 1 antitripsina	54	4	1,4-3,2	
α 1 antiquimotripsina	68	2	0,3-0,6	
Haptoglobina	86	4	0,5-3,2	
Fibrinogênio	340	4-6	2,0-3,5	} Aumento de até 1.000 vezes
Proteína C reativa	105	1	<0,005	
Amiloide sérico A	12	1	<0,001	

Citocinas

As citocinas são peptídeos de sinalização biológicos, cujas ações incluem o controle da diferenciação de leucócitos do sangue e a modulação das ações das células do sistema imune. O grupo inclui as interleucinas, interferons, fatores de necrose tumoral e vários fatores de crescimento, todos resumidos na [Tabela 30.12](#).

TABELA 30.12 Principais grupos de citocinas

Citocina	Principais fontes celulares	Principais funções imunológicas
Interleucinas (IL's; 35 interleucinas foram caracterizadas até agora)		
IL-1 α e β	Monócitos Macrófagos Células endoteliais Fibroblastos	Ativação de células T e B, macrófagos e endotélio Resposta de fase aguda e produção de proteínas de fase aguda Febre
IL-2	Células T	Ativação e proliferação de células T, B e NK
IL-4	Células T e B Macrófagos Mastócitos	Ativação de células B Diferenciação das células Th2 Supressão de células Th1
IL-5	Células T Mastócitos	Recrutamento, ativação e desenvolvimento de eosinófilos
IL-6	Monócitos Macrófagos Células T Células endoteliais Fibroblastos	Ativação de células-tronco Diferenciação das células T e B Resposta de fase aguda e produção de proteínas de fase aguda
IL-8	Células T Monócitos Neutrófilos Células endoteliais Fibroblastos	Quimiotaxia e ativação dos neutrófilos Quimiotaxia de células T e basófilos
IL-10	Células T e B Macrófagos	Supressão de macrófagos Supressão de células Th1 Ativação de células B
IL-12	Células B Macrófagos Células dendríticas	Diferenciação de células Th1 Ativação de células T e NK
IL-13	Células T	Ativação de células B Supressão de células Th1

IL-15	Macrófagos	Proliferação de células B e T
IL-17	Células T ativadas	Inflamação
IL-18	Macrófagos	Produção de IFN γ por células T
IL-23	Macrófagos Células dendríticas	Produção de IL-17
IL-35	Células T reguladoras	Supressão da proliferação de células T
Intérférons α, β, γ		
IFN α , β	Células T e B Monócitos Macrófagos Fibroblastos	Antiviral Estímulo de macrófagos e células NK Aumento da expressão de HLA de classe I
IFN γ	Células T Células NK	Antiviral Estímulo de macrófagos, endotélio e granulócitos Aumento da expressão de HLA de classe I e classe II Supressão de células Th2
Superfamília do fator de necrose tumoral (>50 membros)		
TNF	Macrófagos Células T e B Neutrófilos Endotélio Mastócitos	Antitumoral Ativação de macrófagos, granulócitos e endotélio Aumento na expressão de HLA de classe I Resposta de fase aguda e produção de proteínas de fase aguda Perda de peso (caquexia)
BAFF ^b	Células dendríticas Células T	Aperfeiçoamento da expressão de fatores de sobrevivência de células B
Fatores estimuladores de colônia (G-, M-, GM-CSF)		
G-CSF	Células T	Ativação e desenvolvimento de neutrófilos
M-CSF	Macrófagos Neutrófilos Fibroblastos Endotélio	Ativação e desenvolvimento de monócitos e macrófagos
GM-CSF	Células T Macrófagos Neutrófilos Mastócitos Eosinófilos	Diferenciação de células-tronco Desenvolvimento de macrófagos, neutrófilos e eosinófilos
Fatores de crescimento (GF)	Fibroblastos, derivado de plaquetas, epidérmico, semelhante à insulina, de transformação, eritropoietina	
Quimiocinas	p. ex. linfotactina, proteína quimiotática de monócitos tipo 1, IL8, RANTES ^a , proteína inflamatória de macrófagos 1 α	

^aRANTES: regulada na ativação, normalmente expressa e secretada por células T; Th, T auxiliadora.

^bBAFF: fator de ativação de células B

Em geral, as citocinas, assim como os hormônios, agem através de receptores de superfície celular dotados de elevada afinidade, amplamente distribuídos em muitos tipos de células ou, ainda, restritos a um ou dois tipos de células. A expressão dos receptores pode ser aumentada, diminuída ou induzida, dependendo das condições prevalentes. A maioria das citocinas são glicadas e sua ligação aos receptores pode ser influenciada pela configuração dos resíduos de açúcar e pelas outras citocinas liberadas na vizinhança. A maioria das citocinas são moléculas multifuncionais com diversas ações biológicas sobre uma ampla variedade de células alvo. As citocinas, em geral, mostram significativa sobreposição de funções; geralmente, uma função em específico pode ser demonstrada por uma série de citocinas (pleiotropismo). A maioria delas age localmente de forma autócrina ou parácrina; poucas, como por exemplo a IL-6, demonstram verdadeira função endócrina. As principais diferenças entre as citocinas e os hormônios são mostradas na [Tabela 30.13](#). Deficiências genéticas relacionadas às citocinas são raras, possivelmente refletindo seu papel vital na manutenção da saúde.

TABELA 30.13 Principais diferenças entre citocinas e hormônios endócrinos

Propriedade	Citocina	Hormônio
Locais de produção	Muitas e variadas	Muitos, porém específico para cada hormônio
Alvos celulares	Poucos	Muitos
Papel biológico	Combate à infecção, reparo tecidual	Homeostasia
Redundância biológica	Alta	Baixa
Pleiotropismo biológico	Alto	Baixo
Presente na circulação	Raramente	Sim
Esfera de influência	Predominantemente autócrina/parácrina	Generalizado e distante do local de produção
Indutores	Insultos externos	Primariamente mudanças fisiológicas (exceto hormônios do estresse)

Muitas citocinas interagem umas com as outras e o efeito de determinada citocina pode mudar dependendo do microambiente prevalecente. É importante salientar que a síntese de citocina, incluindo as citocinas pró-inflamatórias, é uma

resposta normal à lesão. Não se deve pensar que as suas funções são exclusivamente prejudiciais, resultando em dano tecidual ou choque sistêmico. Na maioria das instâncias, as citocinas interagem para coordenar a eliminação de organismos invasores ou a remoção de tecidos danificados, evitando assim a estimulação excessiva da imunidade específica que pode conduzir a reações de hipersensibilidade.

Citocinas inflamatórias

As citocinas interleucina (IL) -1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) são fundamentais na iniciação da resposta inflamatória. No entanto, não funcionam de forma isolada: outras citocinas implicadas na resposta inflamatória incluem IL-8, 10, 11, 12, 17, 18, 23 e interferon γ . Ademais, ambos os efeitos defensivos e prejudiciais irão envolver a liberação de vários mediadores da inflamação, tais como peptídeos, como, por exemplo, o fragmento do complemento C5a, e lipídeos, como o fator ativador de plaquetas. Muitos destes mediadores atuam sinergicamente e também induzem a produção um dos outros e também de outras citocinas, resultando em vias de controle de *feedback* negativo e positivo. As citocinas são igualmente responsáveis, direta ou indiretamente, para a cura e a resolução bem-sucedida do insulto inflamatório. Respostas inflamatórias graves frequentemente se sobrepõem às respostas imunes específicas, uma vez que são frequentemente induzidas por infecção; além disso, o dano tecidual que acompanha o trauma grave pode levar à infecção secundária.

Mecanismos de dano imunológico

Geralmente, as respostas imunes são bem controladas e o dano ao hospedeiro, mínimo e reversível. Sob algumas circunstâncias, não ocorre a resolução e uma resposta exagerada ou persistente leva a danos teciduais irreversíveis e, em situações extremas, até mesmo à morte. Reações inapropriadas como estas são denominadas reações de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade são classificadas em quatro tipos (I-IV), cada uma com um mecanismo diferente. As reações de hipersensibilidade Tipo I, importantes nas respostas alérgicas, podem ocorrer sem o envolvimento de qualquer outro tipo de reação de hipersensibilidade. A maioria das reações, no entanto, envolve mais do que um tipo de resposta e, portanto, não define um mecanismo patogênico específico de um grupo de doenças. Há também outras reações que não se encaixam perfeitamente nesta classificação, como por exemplo reações estimuladoras, nas quais células específicas do sistema imunológico são estimuladas por agentes externos; ainda, dentro do escopo pode-se citar o efeito estimulador dos autoanticorpos na doença de Graves, em que anticorpos estimulam os receptores da tireoide.

As reações de hipersensibilidade resultam na liberação de mediadores inflamatórios. Alguns mediadores têm efeitos diretos em tecidos locais ou mesmo tecidos distantes; outros recrutam e ativam células efetoras que contribuem ainda mais para os danos teciduais.

Hipersensibilidade de tipo I

As reações de hipersensibilidade Tipo I são mediadas por IgE. Os anticorpos IgE são formados contra um antígeno (ou alérgeno), sendo que a tendência de um indivíduo no sentido da formação de IgE é determinada por muitos fatores, incluindo genética, capacidade de resposta das células T e carga antigênica. A IgE liga-se a receptores de elevada afinidade na superfície dos mastócitos e basófilos, sensibilizando-os e preparando-os para que reajam na próxima vez em que as células entrarem em estreito contato com o alérgeno. A ligação cruzada da IgE nas superfícies celulares causa rápida degranulação celular e liberação de um número de mediadores químicos. Os mediadores liberados na degranulação dos mastócitos incluem as moléculas pré-formadas de histamina, enzimas proteases, proteoglicanos (heparina) e fatores quimiotáticos. A reação de antígenos com a IgE nos mastócitos também estimula a síntese e liberação do fator de ativação plaquetária (PAF), leucotrienos (B4, C4 e D4) e prostaglandinas (principalmente PGD2). Os mediadores das reações de hipersensibilidade do tipo I são mostrados na [Tabela 30.14](#).

TABELA 30.14 Mediadores de hipersensibilidade do tipo I

Mediador	Efeito farmacológico
Histamina	Vasodilatação, permeabilidade capilar, broncoconstrição
Heparina	Controle da liberação de histamina
Leucotrienos (vários)	Broncoconstrição, edema de vias aéreas
Prostaglandinas (várias)	Potentes mediadores da resposta inflamatória
Fator ativador de plaquetas	Agregação plaquetária
Triptase	Enzima proteolítica ativa C3
Cininas	Cininas [®] vasodilatação [®] edema
Citocinas (IL-5, IL-8, TNF's)	Quimioatrativos

As ações da histamina dependem do local de liberação. Nas vias aéreas, induz a contração do músculo liso; na pele, causa a formação de sinais de rubor e pápula. A ativação generalizada dos mastócitos leva a efeitos sistêmicos tais como choque circulatório, hipotensão, colapso, aperto no peito e, nos casos mais graves, parada respiratória e morte: este é o choque anafilático. As reações de hipersensibilidade do Tipo I ocorrem rapidamente (dentro de, aproximadamente 20 min após um insulto), sendo também denominadas de “reações de hipersensibilidade imediata”.

Hipersensibilidade do tipo II

A característica importante das reações de hipersensibilidade do Tipo II é que os antígenos envolvidos estão localizados nas membranas das células-alvo; os antígenos são representados por produtos sintetizados pelas células, componentes de membrana de células ou moléculas estranhas ligadas (p. ex. um fármaco). Os anticorpos circulantes (IgG ou IgM) ligam-se ao antígeno ligado às células e ativam o complemento. A ativação completa da via do complemento resulta na montagem do complexo de ataque à membrana (C5-9) sobre a superfície celular, resultando na lise das células-alvo. A ativação parcial via C3 também vai tornar a célula um alvo para a fagocitose, via C3b e IgG que se ligam aos receptores apropriados nas células fagocíticas. A ativação das células fagocíticas induz à liberação de mais enzimas prejudiciais aos tecidos. O dano tecidual persiste durante todo o período em que o anticorpo e o antígeno estiverem presentes.

Algumas das respostas do tipo II mais importantes envolvem antígenos eritrocitários do sangue (incluindo reações transfusionais e doença hemolítica do recém-nascido) e autoanticorpos direcionados aos componentes da superfície celular, como por exemplo na anemia hemolítica autoimune (em que o alvo são os eritrócitos), púrpura trombocitopênica idiopática (em que o alvo são as plaquetas) e a síndrome de Goodpasture (em que o alvo é a membrana basal glomerular renal).

Hipersensibilidade do tipo III

As reações de hipersensibilidade do tipo III são também denominadas reações ligadas aos complexos imunes. Os complexos de antígeno e anticorpo são formados na circulação e depositados em tecidos sensíveis; podem também formar-se diretamente no tecido. O último mecanismo é denominado de reação de Arthus e é normalmente visto em casos de repetidas picadas de insetos, nos quais uma lesão tumoral eritematosa se desenvolve após uma picada. Os mecanismos de lesão tecidual são semelhantes aos descritos nas reações associadas à formação de complexos antígeno-anticorpo das reações do tipo II. Os tempos de resposta das reações de hipersensibilidade dos tipos II e III são mais lentos do que as reações do tipo I; tipicamente, desenvolvem-se de 3-6 h após a exposição ao antígeno. A resposta também pode se tornar crônica, particularmente nas reações autoimunes, em que o antígeno persiste.

As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade do tipo III relacionam-se à deposição tecidual, como por exemplo reação vasculítica (pele), doença do soro (sistêmica), nefrite (rins) e alveolite extrínseca alérgica (pulmões).

Hipersensibilidade do tipo IV

As reações de hipersensibilidade do tipo IV são mediadas por células. Os receptores de membrana nos linfócitos T sensibilizados reconhecem antígenos e as células Th1 (particularmente) liberam citocinas, que, por sua vez, ativam macrófagos. Os principais mediadores da resposta de hipersensibilidade são produtos de macrófagos ativados, incluindo enzimas, fatores de coagulação, complemento, íons superóxidos, leucotrienos, prostaglandinas e citocinas. A marca das respostas a antígenos persistentes é a formação de granulomas que isolam o foco inflamatório.

As reações do tipo IV são também conhecidas como reações de hipersensibilidade do tipo retardada, uma vez que os sintomas ocorrem 24-48 h após a reexposição ao antígeno. São vistas em resposta a micobactérias (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*) e representam o mecanismo da dermatite de contato.

Conclusão

Esta breve introdução descreveu os principais componentes do sistema imune e as suas interações durante as respostas imunes. Os antígenos, tipicamente encontrados em superfícies mucosas, são capturados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), processados e apresentados nos complexos de histocompatibilidade principal (MHC) aos linfócitos no tecido linfóide. Os linfócitos, com os seus receptores rearranjados aleatoriamente (TCR e Ig), trafegam ao redor do tecido linfóide, até serem ativados por um antígeno, cuja forma tridimensional pode ocupar o receptor. As células ativadas comunicam-se via citocinas e vários peptídeos e proteínas, induzindo a proliferação e maturação dos linfócitos. Os plasmócitos da linhagem B linfocítica secretam anticorpos que circulam, revestem as mucosas e permeiam os tecidos. A reexposição a um antígeno previamente encontrado induz uma resposta rápida e específica via anticorpo, complemento,

fagocitose e morte celular via células T, fornecendo imunidade de longa duração a infecção. A complexidade do sistema torna-o robusto, mas também oferece oportunidades para erros e, conseqüentemente, doenças imunes.

DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE

Introdução

As doenças do sistema imunológico podem ser classificadas da seguinte forma:

- deficiência imunológica resultante de falha no desenvolvimento ou na função de órgãos do sistema imune, células ou outros componentes, devido a causas herdadas (imunodeficiência primária) ou a outras doenças (deficiência imunológica secundária)
- reações alérgicas, que podem resultar de qualquer uma das reações de hipersensibilidade anteriormente descritas ou da ativação direta de mediadores inflamatórios
- doença autoimune resultante de reações imunes contra tecidos corporais
- malignidades em órgãos ou células do sistema imunitário

Além disso, a sepse grave resultante de danos ao sistema imunológico em vez de dano bacteriano direto ao tecido pode ser considerada como uma doença imunológica.

As desordens descritas serão analisadas mais pormenorizadamente nas seções seguintes.

Deficiência imunológica

Desenvolvimento da imunidade em seres humanos

A capacidade de reconhecer antígenos está presente ao nascimento, mas, exceto nas raras ocasiões em que houve infecção intrauterina, os antígenos não serão previamente encontrados. Durante os primeiros 3-6 meses de vida, período em que o sistema imunológico será exposto a muitos microrganismos, a imunidade é provida pelas IgG de origem materna, permitindo que o próprio sistema imune de uma criança amadureça e estabeleça memória. A transferência ativa de IgG ocorre a partir de 12 semanas de gestação, porém, a maior parte é transferida após 32 semanas de gestação. Um bebê a termo deverá ter as concentrações de IgG do plasma de adultos. Os bebês prematuros terão concentrações de IgG reduzidas e serão mais vulneráveis a infecção. Os bebês que apresentam crescimento deficiente *in utero* podem, também, ter baixas concentrações. A [Figura 30.10](#) é um diagrama que apresenta as concentrações de imunoglobulina das fases pré-termo até a vida adulta. Os bebês nascidos a termo apresentam responsividade imunológica diferente em relação aos adultos, como demonstrado na [Tabela 30.15](#).

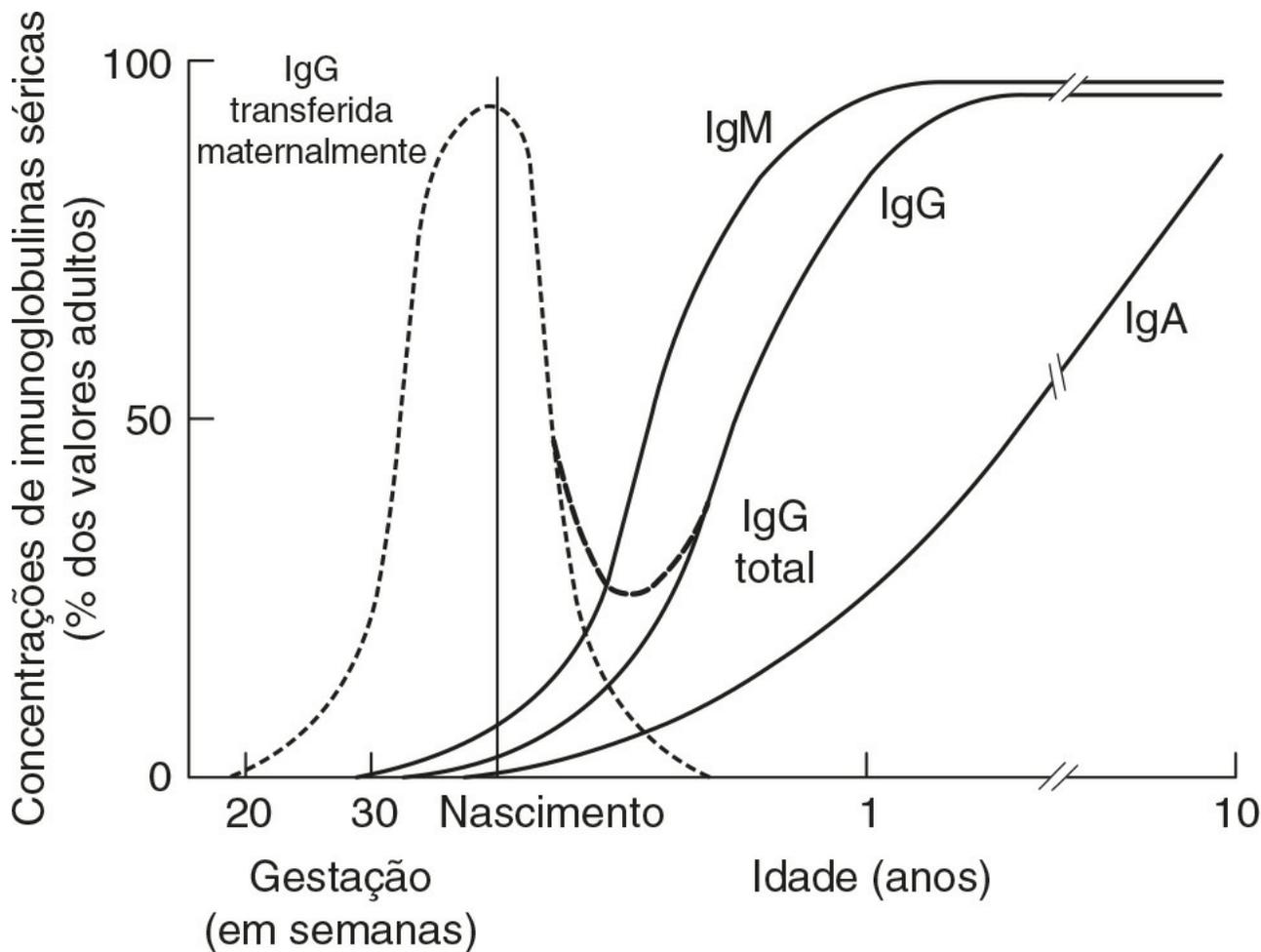


FIGURA 30.10 ■ Concentrações séricas de imunoglobulinas de acordo com a idade. A IgG é transferida ativamente através da placenta sendo gradualmente substituída pela IgG sintetizada pelo lactente. Os ensaios devem ser capazes de detectar de forma confiável concentrações de IgG de 1 g/L, IgA de 0,07 g/L e IgM de 0,1 g/L (após Adinolfi (ed). *Imunologia e desenvolvimento*. Heinemann: Londres, 1969).

TABELA 30.15 Capacidade de resposta imunológica em neonatos a termo

Componentes	Capacidade de resposta
Células B	Número normal, porém imaturas (CD5+)
Anticorpos	Capazes de produzir IgM, com boa resposta aos antígenos proteicos, porém resposta pobre aos carboidratos
Complemento	Via clássica, 90% do adulto; via alternativa, 60% do adulto; C8 e C9, somente 20% do adulto
Células T	Números superiores quando comparados aos adultos e neonatos imaturos
Citocinas	IL-2, como nos adultos; IFN- γ , 20% do adulto; níveis muito baixos de citocinas Th2
Citotoxicidade	Tc, somente 30-60% do adulto; NK, 50% do adulto

As deficiências do sistema imune podem ocorrer em face da falta de um componente (ou grupo de componentes) ou função defeituosa (ou ausente) de um componente. É importante salientar que defeitos em um componente podem afetar outro em face das amplas interações imunes. Por exemplo, defeitos nos linfócitos T também podem resultar em deficiência marcada de anticorpos quando há comprometimento da atividade das células T auxiliaadoras.

Infecção e deficiência imune

A marca de síndromes de imunodeficiência é a infecção frequente, grave e incomum. O padrão das infecções pode dar uma indicação do tipo de deficiência, embora em crianças jovens isto possa ser difícil. Estima-se que as crianças têm oito pequenas infecções ao ano e sugere-se que infecções significativas requeiram tratamento com antibióticos. Mesmo assim, pode haver confusão, uma vez que o limiar para a prescrição de antibióticos varia entre os profissionais. As infecções tipicamente vistas em deficiências imunológicas específicas e não específicas estão resumidas na [Tabela 30.16](#). Em geral, as infecções sistêmicas virais e fúngicas são típicas de deficiências nas células T. As infecções do trato intestinal e respiratórias comuns são mais típicas de deficiências de células B. No que diz respeito ao sistema imune não específico, os defeitos no sistema complemento tendem a predispor à maioria das infecções bacterianas comuns e impor aumento do risco de doença autoimune.

Por outro lado, os defeitos em fagócitos estão ligados à maioria das infecções comuns da pele, abscessos cutâneos e pulmonares.

Além do padrão da infecção, existem outros fatores que podem ser usados para inferir o tipo de deficiência imune a ser considerado. Tais fatores estão listados no [Quadro 30.1](#).

TABELA 30.16 Infecções tipicamente observadas em deficiências do sistema imune

<i>Sistema imune específico</i>		<i>Sistema imune não específico</i>	
Deficiências de células T	Deficiências de células B	Complemento	Fagócitos
Infecções comuns			
Vírus:	Bactéria:	Bactéria:	Bactéria:
Citomegalovírus (CMV)	<i>Staphylococci</i>	<i>Haemophilus</i>	<i>Staphylococci</i>
Herpes	<i>Streptococci</i>	<i>Streptococcus</i>	Fungos:
Adenovírus	<i>Neisseria</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Candida</i>
Fungos:			<i>Aspergillus</i>
<i>Candida</i>			
<i>Aspergillus</i>			
<i>Pneumocystis carinii</i>			
Protozoários:			
<i>Cryptosporidium</i>			
Infecções menos comuns			
Bactéria:	Bactéria:	Vírus:	Bactéria:
<i>Mycobacteria</i>	<i>Campylobacter</i>	Citomegalovírus	<i>Salmonella</i>
<i>Listeria</i>	<i>Salmonella</i>	Herpes	
<i>Campylobacter</i>	Enterovírus:		
	Polio		
	Echovirus		

QUADRO 30.1

Fatores que devem ser considerados na avaliação de pacientes com possível imunodeficiência

- Aumento do número de infecções
 - Mais de três infecções que necessitem de antibióticos em uma estação de inverno
 - Episódios menores frequentes
 - Número maior de infecções em relação aos irmãos
 - Número maior de infecções em relação aos irmãos de mesma idade
- Infecções graves
 - Mais de uma infecção bacteriana grave
 - Necessidade frequente de antibióticos
 - Infecções que se agravam ao término da antibioticoterapia
- Infecções inesperadas
 - Infecções oportunistas
 - Organismo causador não conhecido
 - Infecções incomuns
- História familiar positiva
 - Irmãos
 - Parentes do sexo masculino no lado materno (em deficiências imunes ligadas ao cromossomo X)
- Bronquiectasia inexplicada
- Asma – resistente à terapia ou esteroide-resistente
- Verrugas graves
- Complicações da vacinação (p. ex., BCG disseminada)
- Falha de crescimento
- Diarreia crônica

Investigação de pacientes com suspeita de imunodeficiência

As várias classificações das deficiências imunes (primárias ou secundárias, mediada por células ou humoral, etc.) são definidas ao fim do processo de diagnóstico e não no início. A investigação de pacientes com infecções recorrentes, infecções atípicas ou graves, independentemente da idade, deve seguir o mesmo padrão básico; no entanto, o processo de investigação detalhada deve ser adaptado para cada paciente. O histórico clínico detalhado, incluindo os tipos de sintomas, idade de início dos sintomas, dos microrganismos responsáveis (se conhecidos) e história familiar (particularmente de problemas

imunológicos) é essencial. Investigações microbiológicas e testes básicos, tais como hemograma completo e contagem diferencial dos leucócitos, são vitais. O processo tem como objetivo determinar:

- todos os componentes do sistema imune estão presentes?
- todos os componentes são funcionais (isoladamente ou em conjunto)?
- o sistema pode responder a um desafio definido?
- qual é o defeito molecular?

Como regra geral, devem-se realizar primeiro os testes simples e aqueles importantes para as deficiências imunes mais comuns. Os testes mais complexos, funcionais e os testes genéticos devem ser feitos ao final do processo de investigação (a menos que existam fortes indícios baseados nas manifestações clínicas ou na história familiar). A [Figura 30.11](#) mostra um plano básico para a investigação imunológica de um paciente suspeito para deficiência imunológica. A utilização deste plano deve permitir classificar o tipo de deficiência imune.

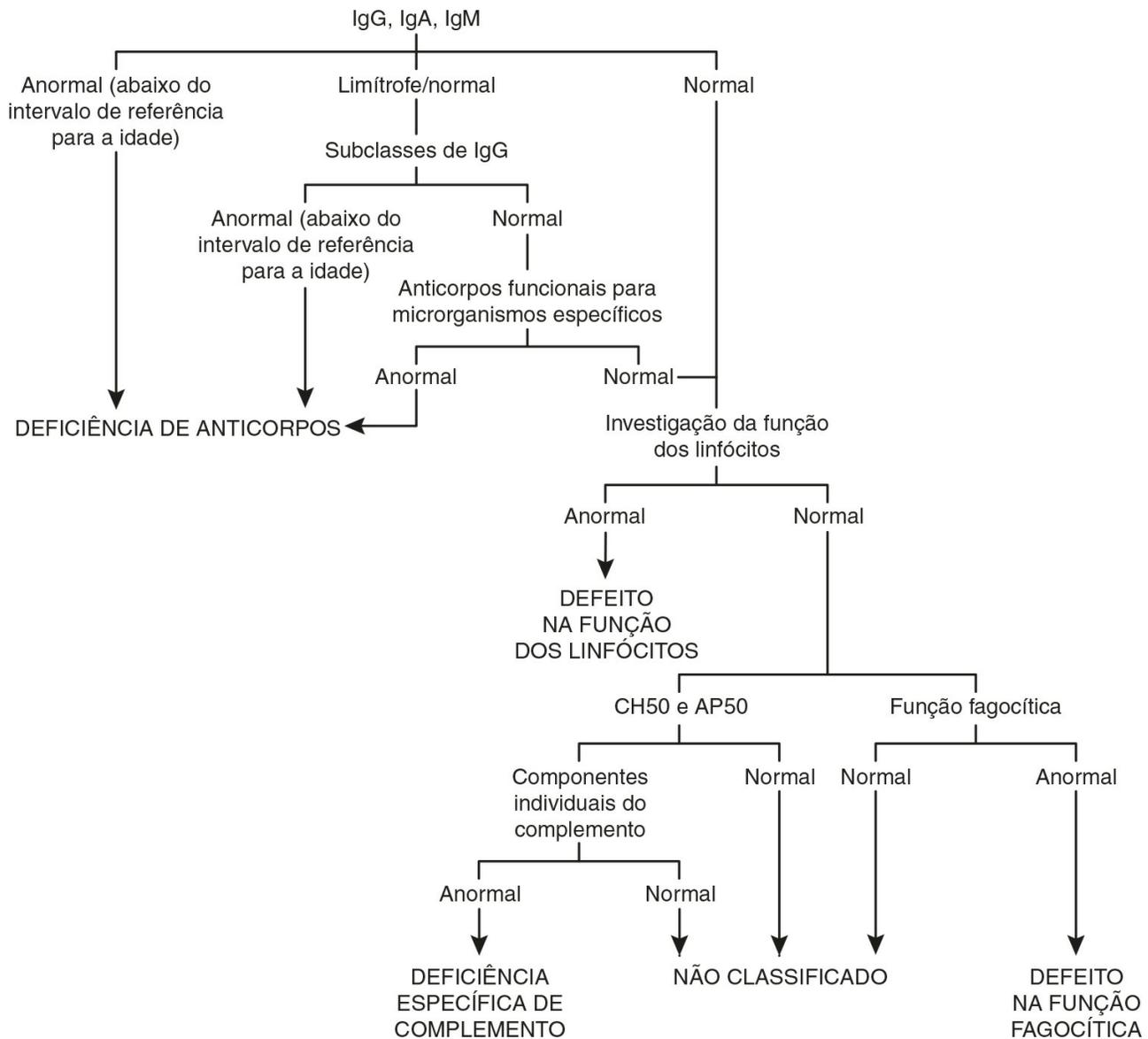


FIGURA 30.11 ■ Plano básico de investigação dos pacientes suspeitos para deficiência imune (após IUIS/WHO 1981, 1988, 2009).

Imunodeficiências primárias

As imunodeficiências primárias clinicamente significativas são raras. Muitos pacientes sofrem de problemas de saúde por anos, antes que investigações apropriadas sejam realizadas e o diagnóstico, concluído. A classificação destes transtornos é feita por um Sistema Internacional (Leitura adicional, a seguir) que se baseia no defeito identificado.

Sistema relacionado aos linfócitos B (humoral)

Deficiência de IgA. É a deficiência imune primária mais comum, afetando aproximadamente 1: 700 da população, caracterizando-se por baixas concentrações de IgA plasmático (<0,07 g / L caracteriza deficiência total de IgA). Os pacientes, muitas vezes, são assintomáticos, embora possam sofrer infecções repetidas do trato respiratório e sinusal, especialmente se a

deficiência de IgA estiver associada à deficiência de subclasses de IgG. Nenhum tratamento em especial é indicado, mas caso o doente apresente sintomas, devem-se adotar doses limítrofes inferiores de antibióticos. A concentração de IgA salivar matura aproximadamente às seis semanas de idade e pode ser medida como indicador precoce de deficiência. Os pacientes com deficiência de IgA podem desenvolver anticorpos contra qualquer IgA presente nos produtos sanguíneos, podendo causar reações transfusionais.

Imunodeficiência comum variável (ICV). A ICV é uma deficiência imune primária, embora possa se apresentar em qualquer idade e a qualquer momento, desde a infância até a idade adulta. A ICV não é uma doença bem definida; em vez disso, representa um grupo heterogêneo de síndromes indiferenciadas caracterizadas por defeito na produção de anticorpos (quantitativa e / ou qualitativa). A apresentação mais comum é a infecção repetida dos seios nasais e do pulmão. O teste de laboratório crítico é a quantificação das concentrações de imunoglobulina (através de eletroforese de soro e urina, visando a excluir o mieloma). As concentrações estão tipicamente abaixo dos limites inferiores de referência para a idade. Os pacientes também podem apresentar pobre resposta às vacinas, baixas contagens de CD4, imunidade mediada por célula anormal e alterações no perfil do subconjunto de células B. O tratamento inclui a reposição com imunoglobulina intravenosa ou subcutânea (IgG), sendo que a dosagem é calculada com base no peso corporal. Antibióticos podem ser administrados profilaticamente ou em doses limítrofes baixas. A IgG deve ser administrada a cada 2-3 semanas e as concentrações de imunoglobulina devem ser verificadas regularmente, particularmente em crianças.

Agamaglobulinemia ligada ao X. Também conhecida como agamaglobulinemia de Bruton, a doença é causada por mutações em um gene que codifica uma tirosina quinase específica de células B (Btk). O resultado é a ausência do desenvolvimento de células B na medula óssea. Isso resulta em nenhum desenvolvimento de células B na medula óssea, ausência de células B circulantes e concentrações profundamente baixas de imunoglobulinas circulantes. Os pacientes apresentam infecções bacterianas recorrentes a partir dos 4-5 meses de idade, uma vez que a proteção da IgG materna desapareceu. O tratamento inclui a reposição com imunoglobulinas, de modo similar aos pacientes com ICV.

Sistema relacionado aos Linfócitos T (imunidade mediada por células)

Imunodeficiências combinadas graves (SCID). A SCID é um grupo de deficiências portadoras de uma variedade de defeitos moleculares subjacentes; são consideradas as imunodeficiências mais graves e os pacientes geralmente as apresentam no início da infância. A doença mais comum é a SCID ligada ao sexo, resultante de um defeito na cadeia γ comum do receptor de IL-2. O defeito afeta a capacidade de resposta a IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, de modo que as células T ou células NK não exercem sua função; embora as células B possam ser detectadas, não dispõem do auxílio de células T para produzir anticorpos. A contagem de linfócitos e o número de células T e B são as mensurações mais importantes em casos de SCID; as concentrações de imunoglobulina não são particularmente úteis (devido à presença de IgG materna e aos níveis normalmente baixos de IgA e IgM esperados em bebês). Qualquer bebê com suspeita de SCID deve ser encaminhado a um imunologista pediátrico. O tratamento envolve o transplante de células-tronco ou, mais recentemente, a terapia gênica.

Síndrome de DiGeorge. A síndrome está associada a deleções na região cromossômica 22q11. O espectro clínico de anomalias no desenvolvimento inclui defeitos cardíacos, faces dismórficas (incluindo fenda palatina), hipoplasia tímica secundária à imunodeficiência e hipocalcemia secundária a hipoplasia ou aplasia de paratireoide. O desenvolvimento anormal do timo resulta em um menor número/função das células T e suscetibilidade aumentada à infecção. As alterações imunológicas, comumente vistas em 25% dos pacientes, frequentemente melhoram com o avançar da idade.

Síndrome da hiperglobulinemia associada à IgM ligada ao X/deficiência do ligante do CD40. A imunodeficiência ocorre devido a um defeito no gene que codifica um receptor celular de superfície, denominado ligante do CD40 (CD154). A ligação do CD40 (nas células apresentadoras de antígeno e células B) ao ligante do CD40 (nas células T) é vital na maturação das células B e na mudança de classe. A apresentação é similar a agamaglobulinemia ligada ao X, no entanto esses pacientes também são suscetíveis à infecção por agentes oportunistas. Os pacientes normalmente apresentam baixas concentrações plasmáticas de IgG, IgA e IgE e concentrações elevadas de IgM (tão alta quanto 10 g/L). A análise da expressão dos ligantes do CD40 nas células T constitui-se na investigação mais importante. As infecções bacterianas podem ser controladas com a reposição de IgG; entretanto, os pacientes podem desenvolver infecções por *Cryptosporidium*, podendo desenvolver colangite esclerosante e falência hepática. Raramente, formas recessivas autossômicas da síndrome da hiperglobulinemia associada a IgM podem também existir.

Sistema fagocítico (polimorfonuclear e mononuclear)

Doença granulomatosa crônica. A doença granulomatosa crônica, que pode ser ligada ao X ou autossômica recessiva, é causada por anormalidades no sistema da NADPH-oxidase. O sistema é crítico na explosão respiratória e a produção de radicais livres antimicrobianos nos neutrófilos. Os pacientes apresentam abscessos ou infecções repetidas, além de granulomas. Uma explosão respiratória anormalmente baixa nos neutrófilos é o achado mais significativo; essa propriedade é cada vez mais investigada por ensaios de citometria de fluxo. O teste molecular é utilizado para confirmar o diagnóstico.

Defeitos na adesão leucocitária tipo I e II. O recrutamento de neutrófilos, linfócitos e monócitos em locais de infecção depende da presença de moléculas de adesão, como por exemplo CD11a /18 e selectinas. A ausência ou expressão deficiente dessas moléculas na superfície das células resulta em baixa adesão celular, migração e fagocitose. Os pacientes apresentam infecções bacterianas recorrentes com risco de morte e cicatrização de feridas deficiente.

Sistema complemento. As deficiências de todos os componentes do sistema complemento já foram identificadas; entretanto, há variação nas consequências clínicas. Deficiências de C3 e C6 estão particularmente associadas a infecções recorrentes. A investigação inicial mais importante é a avaliação da integridade de todo o sistema complemento, utilizando ensaios hemolíticos das vias clássica e alternativa ou, ainda, testes da via integral da cascata de complemento através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA). No caso de anormalidades nesses testes, devem-se investigar os componentes individuais: normalmente, esse tipo de investigação individual requer o envio a centros especializados de referência.

Deficiência do inibidor da esterase C1. Esta deficiência herdada (autossômica dominante) da proteína de controle inibidora da esterase C1 resulta em angioedema hereditário – episódios de edema subepitelial da pele (especialmente de face, membros e tronco), intestino, laringe etc. Os principais achados laboratoriais são níveis baixos de inibidores da esterase C4 e C1, porém concentração normal de C3. Há formas raras em que o inibidor da esterase antigênica C1 apresenta concentração normal, porém com função prejudicada e concentrações de C4 geralmente baixas. A mensuração do inibidor da esterase C1 também deve ser considerada em pacientes com anafilaxia aparente, uma vez que ambas as condições apresentam características semelhantes em seus estágios iniciais. No entanto, deve-se notar que as concentrações de C4 podem também ser baixas no período pós-anafilaxia. A deficiência do inibidor da esterase C1 também pode ser observada secundariamente à malignidade de células B, condição na qual o anticorpo monoclonal interfere na atividade normal do inibidor da esterase C1.

Hipogamaglobulinemia transitória da infância. Tal condição não é estritamente uma desordem imune primária, mas é mencionada aqui visando a completar a categoria. Alguns recém-nascidos demonstram maturação muito lenta da própria produção de anticorpos, resultando em um prolongamento da *gap* fisiológica das concentrações após o desaparecimento da IgG materna. Esses bebês demonstram respostas normais à imunização e, eventualmente, alcançarão as concentrações normais de anticorpos. Nenhum tratamento especial é indicado, porém os pacientes devem ser monitorados de forma regular nos casos em que não há melhora na concentração de anticorpos ou ainda naqueles que venham a tornar-se sintomáticos.

Imunodeficiência secundária

As imunodeficiências secundárias são significativamente mais comuns em relação às primárias. São a principal forma em adultos, embora ocorram em crianças. A investigação deve concentrar-se na identificação do processo subjacente em vez da natureza do defeito imunitário. As causas das imunodeficiências secundárias estão sumarizadas na [Tabela 30.17](#).

TABELA 30.17 Causas das imunodeficiências secundárias

Causa	Exemplos
Imunossupressão	Corticosteroides
Quimioterapia	Ciclofosfamida, metotrexato, vincristina
Radioterapia	Irradiação corporal total
Má nutrição	Má nutrição proteica, deficiência vitamínica, deficiências de elementos traços
Infecção	HIV, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr, algumas bactérias, por ex., micobacteriose pós-sepse
Malignidade	Mieloma, linfoma, leucemia
Perda de proteína (ou outros componentes)	Síndrome nefrótica, enteropatia com perda proteica, perda de pele, por ex., queimaduras
Miscelânea	Trauma, diabetes do tipo 1, esplenectomia, doença inflamatória intestinal

Dois mecanismos gerais explicam as imunodeficiências secundárias: produção inadequada de um componente ou perda excessiva de um componente. As causas iatrogênicas das imunodeficiências raramente demandam investigação, uma vez que constituem consequências aceitáveis do tratamento de outras doenças (usualmente mais severas). A má nutrição é a causa mais comum de imunodeficiência no mundo. A imunodeficiência secundária mais comum, induzida por vírus, é aquela relacionada à infecção pelo HIV. A investigação é baseada principalmente na mensuração do número de células T CD4+ e da carga viral. As infecções com outros vírus, como por exemplo o vírus Epstein-Barr e o citomegalovírus, podem estar associadas a algum grau de imunodeficiência secundária (comumente nas respostas mediadas por células).

Os adultos com sintomas de imunodeficiência sem causa óbvia devem ser investigados no quesito malignidade linfóide. Tais condições podem afetar a resposta imune humoral e celular, tornando o paciente suscetível a infecções. A investigação de malignidade linfóide é discutida na p. 601.

Perda de proteína. O tipo mais frequente de imunodeficiência associada a perda de componente é a hipogamaglobulinemia. A perda de imunoglobulinas, se suficientemente severa para causar baixas concentrações plasmáticas, estará certamente acompanhada da perda de albumina (uma proteína de peso molecular mais baixo e maior concentração plasmática em relação às imunoglobulinas). A análise pareada das concentrações de albumina sérica e imunoglobulinas é útil quando se investiga esse tipo de paciente. Uma concentração normal de albumina e baixa concentração de imunoglobulinas pode sugerir uma supressão na produção em vez de perda excessiva. É importante lembrar que a perda renal de proteína pode ser vista em malignidades linfoides, tornando a eletroforese do soro e a da urina imprescindíveis. A confirmação de perda de proteína entérica pode ser difícil, porém o nível aumentado de α_1 antitripsina fecal é uma boa evidência de que há perda entérica de proteína. A α_1 antitripsina, uma inibidora de protease, é utilizada, pois é relativamente resistente à degradação intestinal; entretanto, as amostras devem ser imediatamente congeladas no menor intervalo de tempo após a coleta, visando a minimizar a degradação.

Esplenectomia. Pacientes esplenectomizados, por exemplo, aqueles que tiveram o baço removido devido a um trauma, apresentam suscetibilidade aumentada a infecção severa por *Pneumococcus*, *Meningococcus* e *Haemophilus influenzae* tipo B. Os pacientes de esplenectomia eletiva devem ser vacinados para pneumococos, hemófilos e meningococos A e C; pacientes esplênicos devem tomar antibióticos profiláticos. A mensuração dos títulos de anticorpos específicos (aproximadamente seis semanas após a vacinação) pode ser indicada para confirmar a resposta adequada ao anticorpo. Pacientes esplênicos não podem manter as concentrações ótimas de anticorpos e estes devem ser medidos a cada 2-3 anos, dependendo dos achados clínicos. Pacientes com concentrações subótimas devem ser reimunizados.

Alergias

Existem vários mecanismos segundo os quais um indivíduo pode ter uma resposta inesperada ou inadequada a um agente que não é normalmente considerado prejudicial. Os mecanismos de tais reações incluem os tipos I-IV de reações de hipersensibilidade, efeitos farmacológicos diretos (p. ex., a partir de aminas biogênicas em determinados alimentos), efeitos bioquímicos (p. ex., devido ao álcool ou outros medicamentos) e intolerâncias devido a defeitos enzimáticos (p. ex., intolerância à lactose). O termo alergia é frequentemente utilizado por leigos para descrever tais reações, mas deve ser aplicado somente às reações de hipersensibilidade de tipo I e às reações mediadas por IgE.

A prevalência de alergias está aumentando rapidamente; estima-se que de 15-20% da população tenha algum tipo de alergia. As características clínicas de reações alérgicas incluem:

- dor abdominal
- anafilaxia
- eczema e dermatite atópica
- broncoespasmo
- conjuntivite
- diarreia
- dor de cabeça
- má absorção
- pneumonite
- prurido
- rinite
- urticária
- vômito

Os *pacientes* podem ter apenas um sintoma ou uma mistura de sintomas. Eles podem variar em gravidade, de leve e inconveniente até danos graves à saúde, no extremo, um choque anafilático que ameace a vida.

Investigação de pacientes com alergias

É importante investigar os pacientes com suspeita de alergia a fim de fornecer uma base lógica para a exclusão do alérgeno, objetivando melhorar o bem-estar e prevenir reações graves. A investigação deve começar pela história e pelo exame do paciente; os pontos importantes no histórico são mostrados na [Tabela 30.18](#). As exceções são os pacientes que se queixam de sintomas leves claramente relacionados à ingestão de um determinado alimento, que, muitas vezes, não precisam de uma investigação e devem ser simplesmente aconselhados a evitar o alimento, e pacientes com reações leves a alérgenos inalados, por exemplo, febre do feno e rinite sazonal, que devem tentar evitar a exposição e serem tratados sintomaticamente. No

entanto, se um paciente teve uma reação grave, a investigação é indicada para identificar acertadamente o agente causador. As indicações de investigação de pacientes com alergias são apresentadas na [Tabela 30.19](#).

TABELA 30.18 Pontos importantes a serem conversados com o paciente com suspeita de alergia sobre a sua história

Ponto	Notas
Idade	Bebês e crianças mais jovens devem ser investigadas por pessoas com treinamento apropriado. A alergia pode ter um impacto mais amplo na criança – perda de dias de aula, saúde mais fraca, exclusão das atividades normais
Histórico familiar	Um histórico familiar positivo aumenta as probabilidades de uma alergia no indivíduo
Sintomas (quais sintomas e quando, p. ex., intestinais, respiratórios, cutâneos etc.)	Pode ajudar a estreitar os alérgenos prováveis e direcionar a investigação
Sintomas (gravidade)	Sintomas graves, por exemplo, anafilaxia, necessitam de rápida investigação
Sintomas – ano todo ou sazonalidade	Pode ajudar a identificar o alérgeno e testá-lo diretamente, por exemplo, sintomas respiratórios por todo o ano são improváveis de serem devido a uma alergia ao pólen
A hora do dia ou da noite, dentro de casa ou ar livre	Pode ajudar a identificar o alérgeno e direcionar o teste, por exemplo, sintomas noturnos devido a ácaros, penas etc.
Contato frequente com animais	Animais de estimação domésticos, mas também animais de amigos e parentes etc.
O paciente sabe (ou acredita) o que causa o sintoma?	Frequentemente o paciente sabe o que induz os seus sintomas – mas pode estar enganado
Houve tentativa de exclusão?	Os pacientes frequentemente evitam espontaneamente algo que não lhes faça bem

TABELA 30.19 Indicações para se investigar pacientes com alergia

Razão	Notas
Sintomas graves	Reação anafilática ou sintomas que afetam a saúde do paciente como um todo
Sintomas com piora progressiva	Em cada momento que o paciente encontra o alérgeno, os sintomas parecem ficar piores – a próxima vez pode ser anafilático
O alérgeno é difícil de ser removido ou evitado	Alimentos, por exemplo, nozes, ovos, alérgenos ocupacionais, partícula de pólen das árvores, o animal de estimação favorito
O paciente precisa de um diagnóstico	Mostrar o resultado do teste ao paciente pode ajudá-lo a aceitar a sua condição e aceitar as razões para o manejo da doença, principalmente se envolver restrições dietéticas ou outras

Há duas maneiras gerais de se investigar a alergia, mas são apenas úteis como complementos de um bom histórico e de um bom exame clínico. Estes são testes cutâneos por picada e a mensuração de IgE (total e específico). Ambos são amplamente usados, mas têm vantagens e desvantagens tais como mostradas na [Tabela 30.20](#). Na prática, os dois métodos de investigação têm um papel clínico nas alergias e o alergista vai usar uma combinação, dependendo da idade do paciente, dos sintomas, dos alérgenos putativos e do quadro clínico geral.

TABELA 30.20 Comparação do teste cutâneo por picada e IgE específico na investigação das alergias

Propriedade	Teste cutâneo por picada	IgE específico
Especificidade	Pacientes atópicos podem mostrar testes de pele positivos para diversos antígenos, mas nem todos destes causam sintomas	Pacientes atópicos podem mostrar positividade para IgE específico para diversos antígenos, mas nem todos destes causam sintomas
Aplicabilidade	Teste <i>in vivo</i> avalia a resposta do paciente ao alérgeno	Teste <i>in vitro</i> é mais um teste do potencial de reação ao alérgeno
Uso em crianças	Pode ser difícil em crianças pequenas, porque elas têm que ficar sentadas por ~20min	Requer um teste sanguíneo, mas muitos alérgenos podem ser checados em uma única amostra
Sintomas dermatológicos	Pode ser impossível em pacientes com doença cutânea extensa, por exemplo, eczema e dermatite	Doenças dermatológicas não interferem
Risco	Deve ser realizado sobre supervisão médica com equipamentos para ressuscitação disponíveis	Os mesmos de um teste sanguíneo
Conveniência	Resultados disponíveis na clínica dentro de ~20min	Amostras devem ser testadas em laboratório; resultado em dias ou semanas
Anti-histamínicos	É limitado se o paciente estiver usando anti-histamínicos	Anti-histamínicos não interferem
Sensibilidade	Pode não ser sensível para diagnóstico de alergias alimentares	Pode fornecer um resultado negativo, mesmo quando há uma história altamente sugestiva. O IgE específico pode ser negativo nas primeiras semanas após uma reação severa.
Alérgenos	Pode ser difícil se um alérgeno é tóxico ou se o material para o exame é insolúvel e frequentemente menos puro e similar ao alérgeno nativo	Pode ser usado para alérgenos tóxicos e insolúveis. Os alérgenos são altamente purificados e podem demonstrar variações dependendo do fabricante.
Padronização	Sujeito à variabilidade interoperador Salina e histamina devem ser usadas como controles de qualidade negativo e positivo	Resultados objetivos reportados arbitrariamente como $k_A U/L$ do IgE (ou graus) relacionados ao preparo de referência Esquemas externos QA estão disponíveis para validar os resultados

As concentrações plasmáticas totais de IgE são vistas nas doenças alérgicas, infecções parasitárias, imunodeficiências, malignidades, doenças do fígado e em algumas infecções virais. No que diz respeito a alergias, existem algumas limitações importantes. Enquanto uma concentração de IgE total elevada sugere um alto risco de doença alérgica, esta não se refere diretamente à gravidade da doença. Uma concentração de IgE dentro do intervalo de referência (principalmente em crianças) não exclui alergias significativas e, se houver indícios clínicos fortes, mais investigações serão necessárias.

A IgE que tem atividade contra um antígeno em particular é definida como IgE específica. O termo RAST refere-se à técnica que foi inicialmente desenvolvida para detectar e quantificar IgE de alérgenos específicos e, embora agora cientificamente desatualizado, o termo ainda é comumente utilizado. A IgE específica é relatada em $k_A U/L$ ou convertida num grau baseado em sua concentração; ambos os resultados podem ser usados como indicadores para uma potencial reatividade do paciente a esse alérgeno (ou grupo de alérgenos). (O subscrito “A” refere-se à “alérgeno”; no entanto, as unidades são arbitrárias e são calibradas em relação a um padrão de IgE total em vez de um padrão de IgE específica para o alérgeno.) Os graus, correspondentes às diferentes variações nas concentrações específicas de IgE, e a sua importância são apresentados na [Tabela 30.21](#). O IgE total e o IgE específico não se correlacionam com a atividade da doença entre pacientes. No entanto, em alguns pacientes em particular (especialmente crianças), há algum valor preditivo nas concentrações de IgE específica, por exemplo, para prever se um teste de desafio seria apropriado e, desta forma, relatar a IgE específica em unidades, em vez de graus, o que agora é aceito.

TABELA 30.21 Guia de interpretação da medida do IgE^a específico

Unidades	Grau	Interpretação	Significância ($k_A U/L$)
<0,35	0	Negativo	A significância dos graus 1-3 varia dependendo do alérgeno
0,35-0,7	1	Fracamente positivo	Grau 1 para alimentos ou fungos pode ser significativo, mas para alérgicos inalados é de significância duvidosa
0,7-3,5	2	Positivo	IgE ^a específico positivo indica potencial para reações
3,5-17,5	3	Positivo	
17,5-50	4	Fortemente positivo	
50-100	5	Fortemente positivo	
>100	6	Fortemente positivo	

^aHistoricamente, o IgE específico foi medido por um ensaio de *radioallergosorbent* (RAST); este método não está mais disponível, mas o termo RAST ainda é usado como sinônimo para teste de IgE específico.

Anafilaxia

A anafilaxia é uma emergência médica. É o choque e o colapso súbitos e generalizados que ocorrem quando os pacientes reagem às substâncias às quais são extremamente sensíveis. As características clínicas ([Tabela 30.22](#)) são induzidas por meio de um mecanismo mediado por IgE (anafilaxia), mas reações semelhantes, não mediadas por IgE (anafylactoides), também podem ocorrer. Os agentes desencadeadores são variados, com fármacos, venenos de abelha e vespa, amendoim, látex, peixe e ovos sendo os mais comuns. Os mediadores envolvidos são mostrados na [Tabela 30.9](#). O tratamento inicial deve ser destinado a proteger a função respiratória, cardiovascular e a oxigenação dos tecidos. A adrenalina (epinefrina), os anti-histamínicos e os corticoides são os pilares do tratamento, juntamente com medidas gerais (p. ex., de oxigênio e de fluidos por via intravenosa). O manejo de longo prazo inclui evitar o alérgeno desencadeador (o que na prática pode ser difícil). Pacientes com histórico de reações anafiláticas devem levar um dispositivo de autoinjeção de adrenalina (e serem instruídos sobre a sua utilização) para administrarem-se caso, inadvertidamente, depararem-se com o alérgeno em questão. Em algumas situações, como, por exemplo, a sensibilidade aos venenos de abelhas e vespas, a dessensibilização pode ser bem-sucedida.

TABELA 30.22 As características clínicas da anafilaxia

Órgão afetado	Característica
Sistema respiratório	Obstrução das vias aéreas devido ao edema Broncoespasmos Edema Asfixia
Sistema cardiovascular	Choque hipotensivo devido à estase vascular Colapso cardiovascular
Sistema gastrointestinal	Vômito, náusea, diarreia, cólicas abdominais
Pele	Eritema, prurido, urticária, angioedema
Geral	Calor, formigamento, rubor, sensação de desgraça iminente

A investigação da anafilaxia. É importante confirmar que uma aparente reação anafilática é uma hipersensibilidade do tipo I, para tentar identificar o agente desencadeante. A triptase sérica é um bom marcador da degranulação mastocitária e pode ser utilizada para este propósito; o número mínimo de amostras são três: no tempo zero (logo após o início da reação, se possível, e de preferência dentro de 30 min), em 1-2h após a reação e uma terceira amostra 24 h após a reação ou durante a convalescença. Idealmente, amostras suplementares de 3, 6 e 12 h devem ser solicitadas para ajudar na interpretação. O pico de concentração (>50 µg/L) é atingido de 1-3 h após o início da reação; os valores gradualmente retornam ao normal em 24 h. O momento para uma investigação mais aprofundada será indicado pela situação clínica, mas pode envolver testes de inspeções da pele e/ou aferição da IgE total e específica, geralmente interpretados por um imunologista. O angioedema hereditário pode causar sintomas muito semelhantes aos de uma reação de hipersensibilidade do tipo I, de forma que a mensuração da concentração de inibidores de esterase C3, C4 e C1 pode ser indicada.

Doenças autoimunes

O sistema imunológico é tolerante aos próprios antígenos ou apenas elabora respostas limitadas a eles. Por vezes, esta tolerância se rompe e o sistema imune gera uma resposta progressiva que ataca os tecidos do próprio corpo, resultando em uma doença autoimune. Os fatores que provocam essas respostas não são bem compreendidos; muitos fatores aparentemente estão envolvidos, por exemplo, o estado imunológico do paciente, incluindo os seus tipos de HLA, qualquer inflamação preexistente e a presença de qualquer infecção. A fase inicial de danos é normalmente mediada por células, e biópsias do tecido afetado muitas vezes mostram infiltração monocítica e linfocítica. A produção de autoanticorpos pode ser parte do processo patogênico ou o resultado de uma resposta a antígenos ocultos que são liberados em consequência da destruição celular. As características gerais de anticorpos patogênicos e anticorpos não patogênicos são mostradas na [Tabela 30.23](#). A presença e a concentração de muitos destes anticorpos são usadas para ajudar no diagnóstico e, ocasionalmente, para monitorar doenças autoimunes.

TABELA 30.23 Características de anticorpos patogênicos e não patogênicos

Característica	Anticorpos patogênicos	Anticorpos não patogênicos
Distribuição de antígenos	Antígenos de superfície celular, p. ex., de membrana basal glomerular, receptor de acetilcolina, receptor de hormônio estimulante da tireoide	Antígenos dentro da célula
Especificidade	Os anticorpos são raramente vistos em outras condições	Os anticorpos são frequentemente vistos na ausência de quadros clínicos
Concentração	Relacionado à gravidade da doença Reflete a atividade da doença	Não relacionado à gravidade da doença Não relacionado à atividade da doença

Os autoanticorpos podem ser detectados pela sua reação contra o tecido contendo os antígenos relevantes, usando métodos subjetivos, tais como a imunofluorescência indireta. As amostras consideradas positivas por este método sensível (mas não muito específico) são então analisadas usando métodos mais específicos e quantitativos como, por exemplo, o ELISA. As técnicas baseadas no escaneamento automatizado baseado em ELISA estão cada vez mais sendo utilizadas, embora sua validade quanto à aplicação na rotina seja questionável.

É importante que a detecção destes anticorpos não seja considerada como um teste “padrão ouro”. Eles são, no melhor dos casos, marcadores de doença: eles têm significativas limitações e devem ser usados como parte de um painel diagnóstico em vez de considerar a presença de autoanticorpos como um diagnóstico para qualquer doença particular.

Uma distinção arbitrária é feita frequentemente entre doenças autoimunes de órgãos específicos e órgãos não específicos, mas, na realidade, há um espectro de envolvimento variando de apenas um ou de vários órgãos a serem afetados por doenças autoimunes com manifestações sistêmicas.

Doenças endócrinas autoimunes

Os distúrbios endócrinos autoimunes incluem doenças da tireoide, ilhotas pancreáticas, córtex adrenal, gônadas, pituitária e paratireoides. Mais de um órgão endócrino pode ser afetado, seja simultaneamente, seja em diferentes momentos durante a vida do paciente. Doenças autoimunes que afetam as paratireoides ou a hipófise são raras e não serão discutidas mais adiante neste capítulo.

Tireoide. As doenças autoimunes da tiroide são discutidas em detalhes no [Capítulo 19](#). Estão inclusos o mixedema primário, tireoidite de Hashimoto e doença de Graves. A aferição de anticorpos da tireoide é de uso limitado. Aproximadamente 95% dos pacientes com tireoidite de Hashimoto têm anticorpos para peroxidase tireoideana. Há pouco sentido em medi-los em

pacientes com hipo ou hipertireoidismo óbvio. A mensuração de anticorpos para a peroxidase tireoideana não é necessária para monitorar pacientes em reposição de hormônio tireoideano. Anticorpos contra a peroxidase tireoideana também são encontrados na doença de Graves, mas não são de valor diagnóstico nem são úteis no monitoramento da resposta ao tratamento. Eles não são patogênicos, por isso, a sua concentração não muda em relação à atividade da doença.

Os pacientes não tratados para a doença de Graves têm anticorpos para as moléculas do receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), às quais se ligam, estimulando a glândula e causando hipertireoidismo. Esses anticorpos são patogênicos, mas enquanto o título de anticorpos correlaciona-se com hiperfunção da glândula tireoide, a sua aferição não é necessária para o diagnóstico de rotina nem é usada para monitorar o tratamento. O anticorpo é uma IgG capaz de atravessar a placenta, causando hipertireoidismo neonatal (transitório). Um título elevado de anticorpos maternos no terceiro trimestre indica um aumento no risco desta condição. Menos frequentemente, os anticorpos para receptor TSH bloqueiam a ligação do TSH e assim podem causar hipotireoidismo.

Pâncreas. A diabetes tipo 1 é causada pela destruição autoimune progressiva das células das ilhotas pancreáticas. Os anticorpos para as células das ilhotas e a enzima descarboxilase do ácido glutâmico podem ser encontrados antes do início clínico da doença e por um período relativamente curto no início de seu curso, muitas vezes desaparecendo depois. Há um interesse considerável em saber a forma como esses anticorpos causam danos e se o processo imunológico é suscetível a modulação. Não há nenhuma indicação clara para medir esses anticorpos na maioria dos pacientes com diabetes, embora às vezes possam ser úteis em pacientes com achados clínicos ou laboratoriais atípicos. (Mais detalhes podem ser encontrados no [Cap. 15.](#))

Adrenais. Aproximadamente 60% dos casos de doença de Addison são devido à destruição autoimune do córtex adrenal. Os anticorpos podem ser demonstrados a uma série de componentes celulares adrenais e estes podem exibir reatividade cruzada com células produtoras de esteroides do ovário, testículos e placenta, o que pode conduzir a insuficiência gonadal.

Síndromes poliendócrinas autoimunes (APS). Estes são um grupo bem conhecido de condições nas quais dois ou mais órgãos endócrinos são afetados. A [Tabela 30.24](#) mostra como as condições podem ser classificadas.

TABELA 30.24 Classificação das síndromes autoimunes poliendócrinas

Tipo (síndrome)	Características clínicas principais	Causa base
Poliendocrinopatia autoimune, displasia ectodermal (APECED)	Candidíase, falência de adrenal, hipoparatiroidismo	Mutações no gene do elemento regulador autoimune (ARE)
Schmidt	Falência de adrenal, doença tireoideana autoimune, diabetes do tipo I	Anticorpos para enzimas de síntese de esteroides (p. ex., e.g. 21 α -hidroxilase)
Doença tireoideana com outra doença autoimune que não seja a doença de Addison ou o hipoparatiroidismo	Diabetes do tipo I, anemia perniciosa, vitiligo, alopecia	Desconhecida
Não definida	Dois ou mais órgãos com doenças autoimunes específicas que não caíam nas categorias 1-3	

Doenças autoimunes do intestino. A anemia perniciosa ([Cap. 27](#)) é gerada pela absorção deficiente da dieta de vitamina B12. Os pacientes desenvolvem uma anemia macrocítica e podem desenvolver complicações neurológicas. Os anticorpos contra as células parietais gástricas e contra o fator intrínseco são detectáveis na maioria dos pacientes.

A doença celíaca é caracterizada pela destruição de pequenas vilosidades intestinais, levando à má absorção. Ela é desencadeada por uma resposta imunológica à gliadina, componente do glúten (uma proteína do trigo e outros cereais), mas o antígeno endógeno é endomísio, o tecido que envolve as fibras do músculo liso do intestino. A resposta inicial é mediada por células T, mas, gradualmente, anticorpos (IgG e/ou IgA) são feitos para gliadina, endomísio e transglutaminase de tecido (o antígeno importante no endomísio). A detecção de anticorpos é valiosa na triagem para a doença e pode ser suficiente para o diagnóstico em pacientes que apresentam características típicas ([Cap. 12](#)), mas a investigação diagnóstica “padrão ouro” é uma evidência de atrofia das vilosidades na biópsia jejunal. UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) emitiu uma orientação sobre o diagnóstico de doença celíaca (www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG86FullGuideline.pdf).

Doenças autoimunes do fígado. A maioria dos casos de hepatite crônica é devida a infecções virais (especialmente com hepatite B e vírus C), mas aproximadamente 20% dos casos são de origem autoimune. A distinção entre hepatite autoimune e infecciosa é feita principalmente em função das características clínicas e dos resultados dos estudos virológicos. É importante identificar a causa de hepatite crônica, porque o tratamento com interferon (que é usado para a hepatite viral) pode piorar doenças hepáticas autoimunes e a supressão imune (utilizada para as doenças autoimunes do fígado) pode agravar a doença viral. Infelizmente, os pacientes com hepatite viral, por vezes, fazem os próprios anticorpos utilizados na investigação da hepatite autoimune.

A hepatite autoimune geralmente afeta mulheres jovens e é classificada nos tipos I e II. A idade típica de apresentação do tipo I é na adolescência (~10-20 anos), enquanto a idade máxima de apresentação para o tipo II é de 7-8 anos. A [Tabela 30.25](#) mostra os resultados típicos das mensurações de autoanticorpos em doenças autoimunes do fígado. Os anticorpos são normalmente detectados por imunofluorescência indireta. Uma habilidade considerável pode ser necessária para interpretar os padrões de imunofluorescência e acompanhar investigações, por exemplo, por ELISA, às vezes pode ser necessário. Em geral, os altos títulos de anticorpos são mais estreitamente associados à doença do que baixos títulos de anticorpos. Os autoantígenos hepáticos são frequentemente enzimas; por exemplo, 2-oxoácido de desidrogenase é o antígeno específico para o subtipo M2 de anticorpos mitocondriais que é mais específica para a cirrose biliar primária.

TABELA 30.25 Investigações das doenças hepáticas, com foco na medida de autoanticorpos

Causa	Doença	Achados relevantes
Infecção	Hepatite	Anticorpos ou vírus Aumento de IgG e IgA policlonais
Autoimunidade	Hepatite autoimune tipo I	Anticorpos para músculo liso Anticorpos antinucleares Antígeno hepático antissolúvel Anticorpos microssomais renais anti-hepáticos ^a
	Hepatite autoimune tipo II	Anticorpos microssomais renais anti-hepáticos ^a Anticorpos citoplasmáticos anti-hepáticos Antígenos hepáticos antissolúveis Imunoglobulinas (aumento de IgG policlonal)
	Cirrose biliar primária	Anticorpo antimitocondrial ^b Imunoglobulinas (aumento predominante de IgM policlonal)
Álcool	Hepatite e cirrose	Imunoglobulinas (aumento predominante de IgA policlonal sérica)
Fármacos e toxinas	Paracetamol, toxinas industriais, por exemplo, tetracloreto de carbono, cloreto polivinílico	
Deficiência genética de α_1 -antitripsina	Prolongada icterícia em neonatos	α_1 -antitripsina total e fenótipo
Doença de Wilson	Variada, mas inclui falência hepática fulminante ou cirrose	Cobre urinário, cobre sérico ou ceruloplasmina
Malignidade	Câncer hepático primário e metástase (p. ex., provindo de foco intestinal primário)	Marcadores tumorais, p. ex., α -fetoproteína, antígeno carcinoembrionário
Obesidade	Esteatose hepática	

^aAnticorpos microssomais para fígado e rins ocorrem em um pequeno número de pacientes com hepatite autoimune.

^bAnticorpos antimitocondriais são virtualmente patognomônicos na cirrose biliar primária.

A doença hepática não é geralmente uma indicação para a afeição das concentrações de imunoglobulinas, embora as concentrações de imunoglobulina anormais sejam comuns na doença hepática, particularmente quando crônica. Por exemplo, pacientes com cirrose biliar primária geralmente têm marcadamente elevadas concentrações policlonais IgM; pacientes com doença hepática alcoólica tendem a ter elevadas concentrações de IgA policlonais e pacientes com infecções persistentes ou respostas inflamatórias mostram concentrações policlonais IgG e IgA. No entanto, estes padrões não são específicos e de valor diagnóstico negligenciável. Medidas seriadas da IgG, contudo, valem para o acompanhamento de pacientes com hepatite crônica autoimune.

Doenças autoimunes da pele. As doenças de pele, bolhas, pênfigo e penfigoide, são causadas por anticorpos para componentes da pele. Esses anticorpos IgG se ligam a antígenos da pele, ativam o complemento e rompem a membrana basal da pele (penfigoide) e da pele do cimento intercelular (pênfigo), causando bolhas intraepidérmicas.

Doenças renais autoimunes. Danos imunológicos devido à deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular (GBM) (antígenos do GBM (como na síndrome de Goodpasture) ou formados na circulação) são um importante mecanismo patogênico da doença renal. Quando as características clínicas sugerirem o diagnóstico de doença renal autoimune, as evidências de biópsia renal muitas vezes fornecerão um diagnóstico definitivo. No entanto, os dados de laboratório podem reduzir a necessidade de biópsia. Os anticorpos implicados particularmente na doença autoimune renal são mostrados na [Tabela 30.26](#). Os laboratórios devem dispor de protocolos que foram combinados com os nefrologistas para a investigação de pacientes com doença renal, mas a detecção de anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) e anticorpos GBM deve ser idealmente disponível em caráter de urgência (embora, note que, em termos imunológicos, este significa que os resultados estejam disponíveis dentro de 24 h de pedido). Os pacientes com vasculite associada ao ANCA e doença GBM também podem ter envolvimento pulmonar (síndrome de Goodpasture pode se manifestar como hemoptise). Os vasos pulmonares e renais se tornam alvos específicos para a vasculite e os anticorpos formados, quer a

membrana basal glomerular quer a alveolar muitas vezes mostra reatividade cruzada com a outra membrana. As concentrações de anticorpos de GBM e de anticorpos para proteinase 3 (e mieloperoxidase) podem ser utilizadas para monitorar as respostas dos pacientes ao tratamento e, em vasculites, para proporcionar um aviso inicial das exacerbações da doença.

TABELA 30.26 Doença renal mediada por anticorpos

Desordem	Achados sorológicos	Achados de biópsia
Doença da antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)	Anticorpos séricos que reagem com a membrana basal normal (GBM ^a)	IgG linear, C3 ao longo da membrana basal
Nefrite LES	Anticorpos antinucleares ^a (ver o texto)	IgG, IgM, C3 e C4 granulares ao longo da GBM
Vasculite, p. ex.	Anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos ^a (ANCA)	Inflamatório – nada específico
Granulomatose de Wegener	Coloração no citoplasma, portanto c-ANCA, e associada a anticorpos para proteinase 3	
Poliarterite microscópica	ANCA Coloração na área perinuclear, portanto p-ANCA, e associada a anticorpos para mieloperoxidase	
Crioglobulinemia	Crioglobulinas (proteínas que formam precipitados em soro frio)	IgG, IgM, C3 ao longo da parede capilar

^aA imunofluorescência indireta marca padrões que são mostrados na [Figura 30.12](#)

Os testes para os autoanticorpos renais são essenciais no início da investigação da insuficiência renal inexplicável. Tais pacientes devem, também, ter o seu soro e a sua urina investigados para paraproteínas (incluindo proteinúria de Bence Jones). A investigação de crioproteínas nas amostras é muitas vezes esquecida e pode ser um teste vital. As crioproteínas relevantes não são aquelas vistas com grandes componentes monoclonais que precipitam *in vivo* no frio. Em vez disso, eles são imunocomplexos de peso molecular elevado associados com agentes infecciosos, por exemplo, hepatite vírus B e C, que se alojam nos vasos sanguíneos, ativando complemento e causando vasculite. Esse processo pode afetar qualquer órgão, mas os rins, com sua extensa rede vascular, são alvos particulares. Essa crioprecipitação é um artefato de laboratório, gerado pelo armazenamento de amostras de soro no frio; a quantidade de precipitado pode ser muito pequena, mas o isolamento e a cuidadosa investigação normalmente revelam IgM monoclonal ou policlonal exibindo atividade de fator reumatoide.

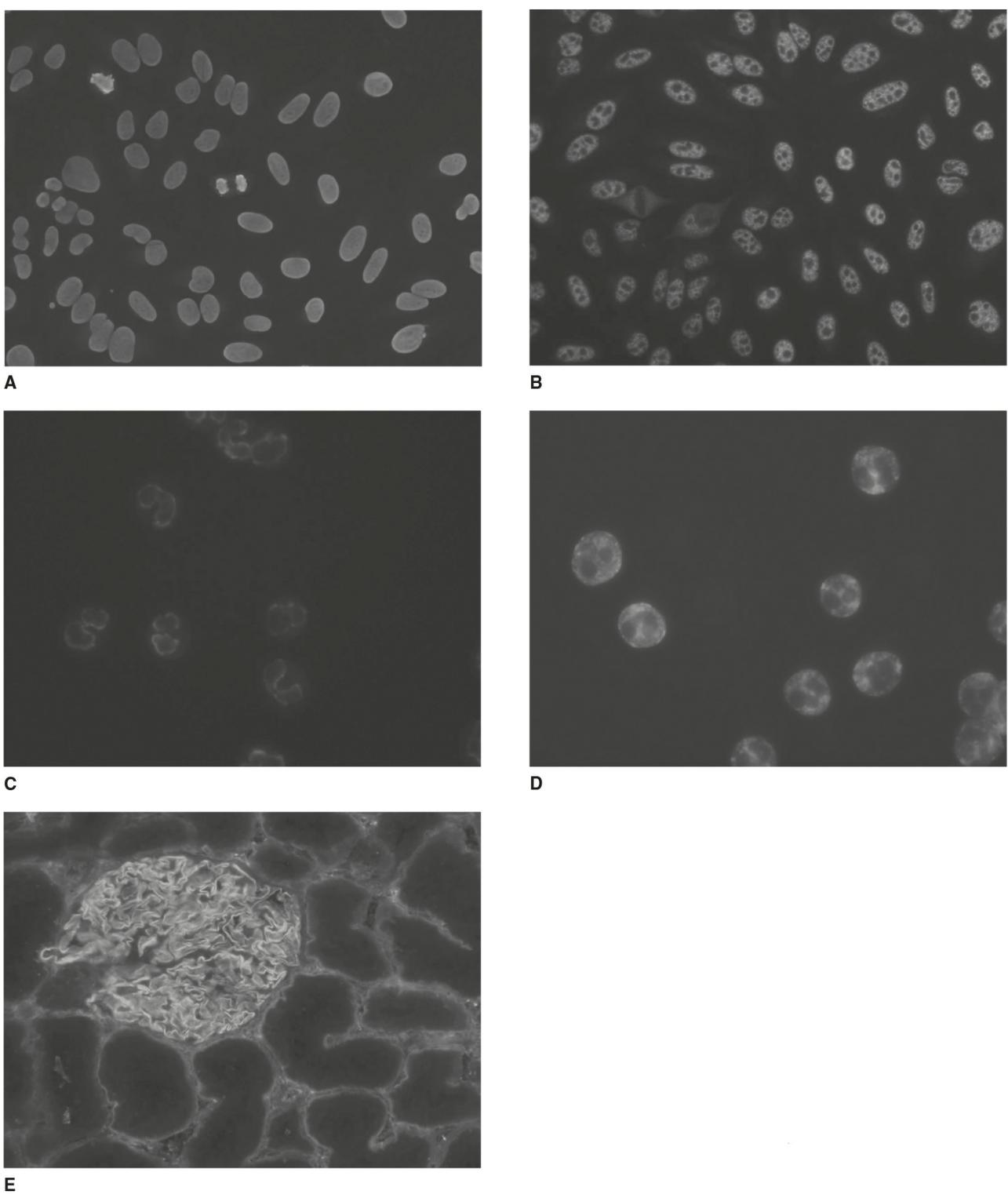


FIGURA 30.12 ■ Padrões de imunofluorescência indireta de: (A) homogêneo e (B) salpicado ANA; (C) pANCA e (D) cANCA e (E) anticorpos anti-GBM.

Doenças articulares autoimunes. Estas doenças são também referidas como doenças do tecido conjuntivo. Elas são discutidas em pormenores no [Capítulo 32](#). Há uma sobreposição considerável entre as características clínicas vistas em condições individuais. Os autoanticorpos são usados como marcadores de doenças e a sua presença contribui, mas não estabelece o diagnóstico.

Artrite reumatoide (AR). O fator reumatoide (RF) é um autoanticorpo (geralmente IgM) dirigido contra a porção Fc da IgG. Ele não é específico para a artrite reumatoide, também ocorre em doenças malignas, infecções, doenças inflamatórias persistentes e em até 10% dos adultos saudáveis, com cada vez maior frequência em doentes idosos. Uma RF aumentada é um dos critérios de diagnóstico para a AR, mas não é essencial. Existe uma correlação entre gravidade e concentrações mais elevadas de RF e doença mais grave e pior prognóstico em longo prazo na AR; uma doença menos grave é observada em pacientes soronegativos. O fator reumatoide não é de valor no controle da AR: a mensuração da proteína C-reativa (PCR), refletindo a gravidade da inflamação, é superior. Mudanças na PCR precedem ambas as alterações radiológicas e clínicas.

A mensuração de anticorpos IgG para peptídeos citrulinados (peptídeos citrulinados anticíclicos, CCP) é cada vez mais utilizada na investigação de pacientes com AR. Ela apresenta a especificidade e a sensibilidade clínica semelhante à de RF, mas a presença de anticorpos CCP pode preceder sinais evidentes de AR. Uma combinação de anticorpos RF e CCP está se tornando importante para estratificar pacientes com AR e direcionar o tratamento, por exemplo, uso de anti-TNF. O UK National Institute for Health and Care Excellence emitiu uma diretriz sobre a gestão de AR em adultos (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg79>).

Outras doenças do tecido conjuntivo. A detecção de anticorpos contra componentes nucleares é um dos mais importantes testes de laboratório na investigação de pacientes com suspeita de lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren e esclerodermia. O termo “anticorpos antinucleares” é utilizado para descrever este grupo diverso de anticorpos que reagem com antígenos nucleares e citoplasmáticos que são comuns a todas as células nucleadas. Os antígenos normalmente têm funções no ciclo celular ou na transcrição e tradução.

Anticorpos antinucleares. Padrões antinucleares são detectados por imunofluorescência indireta usando secções congeladas de tecido animal ou linhagens de células cancerosas humanas em cultura, mais comumente a linhagem celular epitelial HEp-2. É geralmente um teste muito sensível e amostras positivas para anticorpos antinucleares, em seguida, precisam de testes para antígenos nucleares por métodos específicos. Estes testes específicos usam antígenos purificados ou parcialmente purificados. Há um movimento para utilizar testes específicos combinados em vez dos testes de imunofluorescência subjetivas, mas esses métodos ainda não são amplamente aceitos como possíveis substitutos.

O padrão de imunofluorescência dá alguma indicação da especificidade do antígeno devido à diferença na distribuição de antígenos no núcleo e no citoplasma. A [Figura 30.13](#) mostra um diagrama de um núcleo com a distribuição dos antígenos importantes. Os anticorpos mais frequentemente identificados e clinicamente úteis estão listados na [Tabela 30.27](#). Especificidades outras do que aquelas listadas raramente têm significado clínico, são geralmente presentes em baixas concentrações e podem ser encontradas não especificamente em muitas infecções e condições inflamatórias

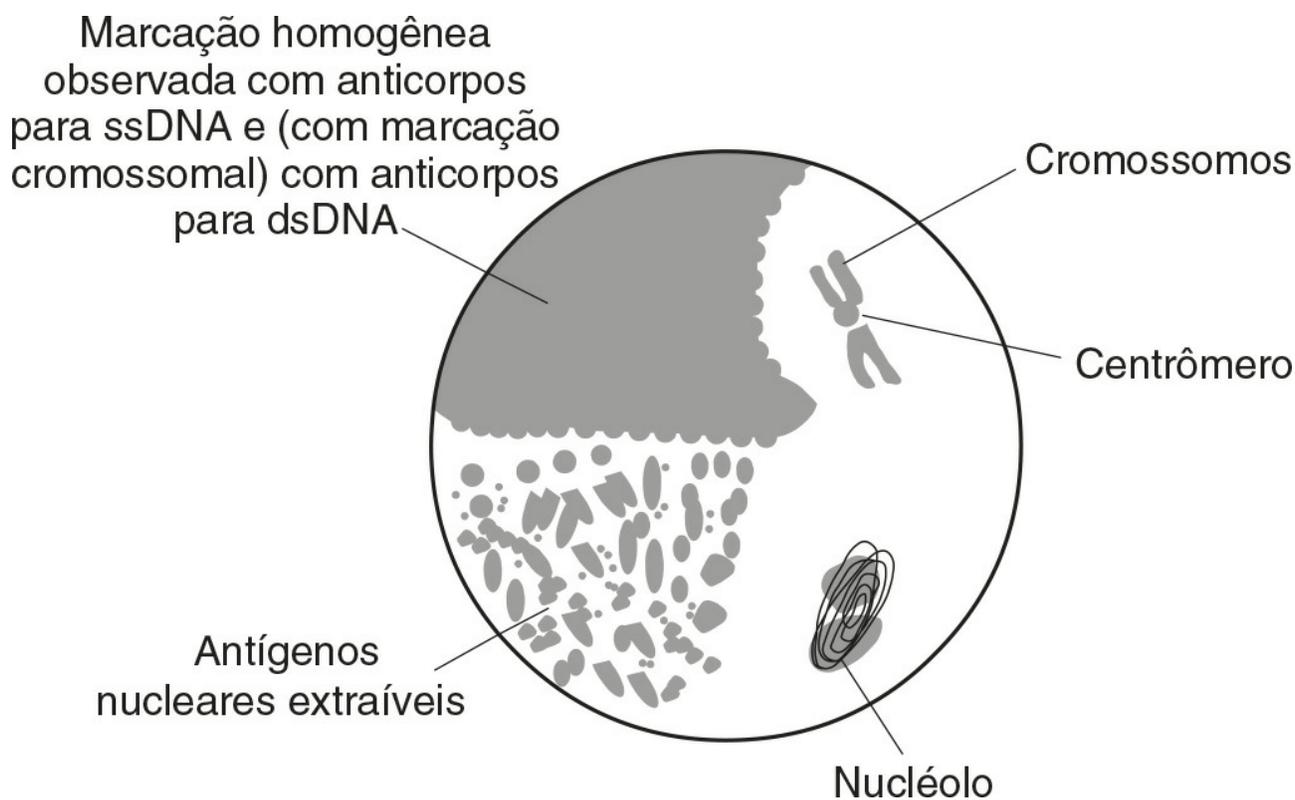


FIGURA 30.13 ■ Diagrama de um núcleo mostrando os padrões de marcação; ssds, fita única, dupla fita.

Anticorpos para DNA de dupla-fita. Os anticorpos para DNA de fita-simples (ss) estão frequentemente presentes no LES, mas também podem ser demonstrados em muitas outras condições inflamatórias e infecções. Anticorpos para DNA de fita-dupla (ds) são um dos critérios diagnósticos importantes no LES. Os métodos mais utilizados para a quantificação de anti-dsDNA são ELISAs, mas a reação de imunofluorescência usando *Crithidia luciliae* é geralmente um ensaio mais específico (embora menos sensível). Altas concentrações de anticorpos para dsDNA estão associadas a complicações renais do LES e a quantificação destes é útil (juntamente com concentrações C3 e C4) para monitorar a doença e resposta ao tratamento.

Anticorpos para antígenos nucleares extraíveis. Numerosos anticorpos para vários antígenos proteicos nucleares ou citoplasmáticos (comumente denominado de antígeno nuclear extraível ou ENAs) são detectáveis em doenças do tecido

conjuntivo (Tabela 30.27). Eles podem ter um valor de diagnóstico, mas, em contraste com os anticorpos para dsDNA, há um valor insignificante na utilização destes testes para monitorar a atividade da doença.

TABELA 30.27 Padrões de anticorpos antinucleares e seus antígenos associados a doenças, com a frequência de detecção relatada (%)

Padrão ANA	Antígeno	Associação a Doenças
Homogêneo	DNA (fita dupla ou única)	LES (60%)
	Histona	Lúpus induzido por fármacos (95%) LES (60%)
	Topoisomerase-1 (Scl-70)	Esclerose sistêmica progressiva (15-70%)
Salpicado	Sm	LES (20%)
	RNP	Sobreposição LES-Sjögren (100%) LES (25%)
	SSA/Ro	Síndrome de Sjögren (60%) LES (15%)
	SSB/La	Síndrome de Sjögren (40%) LES (15%)
Centrômero	CENP	Escleroderma cutâneo limitado (antiga síndrome CREST ^a) (7-21%)
Nucleolar	PM-Scl	Polimiosite (8%) Sobreposições de miosite/escleroderma (50%)
	RNA Nucleolar	Escleroderma (5-43%)
Citoplásmico	Histidil-tRNA sintetase (Jo - 1)	Polimiosite (2%)

^aCREST: calcificação, fenômeno de Raynaud, envolvimento esofágico, esclerodactilia e telangiectasia.

Anticorpos antinucleares na gestação. Os anticorpos antinucleares são da classe IgG e podem, portanto, ser transportados através da placenta para o feto. Os anticorpos para dsDNA podem causar síndrome de lúpus neonatal transitória autolimitante. Os anticorpos contra o antígeno Ro reagem de forma cruzada com o tecido do coração fetal e podem causar bloqueio cardíaco neonatal.

Anticorpos antifosfolípidos. Estes são um grupo de anticorpos que estão associados a um aumento da tendência para a trombose. O mais relevante clinicamente são anticorpos cardiolípidina, glicoproteína- β 2 e “lúpus anticoagulante”. Eles podem ocorrer em alguns pacientes com LES, mas também podem ser encontrados em pacientes com aborto recorrente, ataques isquêmicos transitórios inexplicáveis, cursos ou eventos trombóticos.

MALIGNIDADES LINFÓIDES

Os linfócitos passam por um processo complexo desde o início de suas vidas como linfócitos *naïve* até seu estado final de diferenciação como linfócitos funcionais. A complexidade do processo significa que existem muitas oportunidades para uma célula sofrer uma transformação maligna que pode resultar em doença maligna. A classificação das doenças malignas linfóides baseia-se nas vias fisiológicas normais e no lugar nesta via onde a transformação maligna tenha ocorrido. As leucemias são doenças malignas de células cujas formas maduras são normalmente encontradas no sangue, enquanto os linfomas são tumores de células linfóides não recirculantes. O diagnóstico e o manejo de uma malignidade linfóide são predominantemente realizados por hematologistas. A citometria de fluxo do sangue periférico para os painéis de marcadores CD é importante como exame citológico de qualquer linfonodo ou biópsia de medula óssea. A detecção dos produtos das células B monoclonais, proteínas monoclonais, é, no entanto, um teste vital na investigação de pacientes com suspeita de malignidade de células B (categoria que inclui mieloma). Não existem investigações bioquímicas específicas para o diagnóstico e tratamento de doenças malignas da célula de linhagem T e a discussão posterior, portanto, concentra-se em neoplasias malignas de células B.

Linfócitos B e proteínas monoclonais e

Linfócitos B jovens, com seus rearranjos aleatórios de receptores de célula B (IgM), deixam a medula óssea e transitam em torno do tecido linfóide, procurando antígenos adequados. Uma vez que um linfócito encontra um antígeno, há um processo de maturação para secretar anticorpos de alta afinidade (após a mudança de classe) e para manter uma memória de resposta. As células plasmáticas são células B em estado final de diferenciação que residem na medula óssea e segregam imunoglobulinas. Há normalmente uma considerável micro-heterogeneidade nas moléculas de imunoglobulina. Isto resulta em imunoglobulinas policlonais, que representam todas as classes e tipos de cadeia leve, com um grande número de diferentes idiotipos produzidos por um grande número de clones diferentes de células B. Uma imunoglobulina monoclonal de uma única classe de

cadeia pesada, tipo de cadeia leve ou idiótipo, resulta na proliferação de um único clone de células B. Células B monoclonais, especialmente aquelas submetidas a uma transformação maligna, não necessariamente produzirão imunoglobulinas normais intactas: em aproximadamente 20% dos pacientes com mieloma, eles produzem apenas cadeias monoclonais leves livres (detectáveis na urina, como proteínas de Bence Jones, BJP). Quase todas as variações sobre as moléculas normais de imunoglobulina são possíveis: monoclonais monoméricos (7S), em vez da IgM pentamérica normal, podem ser segregados, fragmentos monoclonais, por exemplo, cadeias pesadas livres, meias moléculas e moléculas truncadas podem ocorrer; moléculas e meias moléculas truncadas podem ocorrer; assim, também, podem ocorrer combinações de fragmentos de imunoglobulinas e imunoglobulinas monoclonais intactas. A classe de imunoglobulina produzida pelo tumor pode dar uma pista para o lugar do desenvolvimento das células B, onde ocorreu a transformação maligna. Por exemplo, os tumores de início de células B muitas vezes secretam IgM monoclonal, enquanto os tumores de células diferenciadas final B tendem a secretar IgG ou IgA.

Proteínas ou fragmentos monoclonais aparecem como homogêneos, bandas compactas em seções diferentes da eletroforese. Essas bandas devem ser chamadas de proteínas monoclonais, mas são muitas vezes chamadas de paraproteínas, componentes M ou proteínas M. Proteínas monoclonais detectáveis no soro são mais imunoglobulinas frequentemente intactas; se houver danos renais, essas proteínas podem vazar na urina. Fragmentos monoclonais de baixo peso molecular e fragmentos de cadeias leves monoclonais livres (BJPs) podem passar facilmente através de glomérulos normais e aparecem na urina na ausência de dano renal, mas também podem ser detectadas no soro.

Significados clínicos das proteínas monoclonais

A descoberta de uma proteína monoclonal no soro e/ou na urina pode ser associada tanto a condições malignas quanto a benignas, como indicado na [Tabela 30.28](#).

TABELA 30.28 Condições associadas à produção de proteínas monoclonais

Categoria	Condição
Malignidade	Mieloma múltiplo, plasmocitoma, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma (de origem de células B), leucemia linfocítica crônica
Não maligna (assintomática)	Benigna Transiente Gamopatia monoclonal de significado desconhecido (MGUS)
Não-maligna (sintomática)	Amiloidose Crioglobulinemia e doença do imunocomplexo Doença da aglutinação primária pelo frio

Existem também doenças dermatológicas e neurológicas nas quais a incidência da paraproteinemia é maior do que pode ser explicada pela coincidência. Amiloidose com manifestações neurológicas e dermatológicas pode ocorrer como uma complicação de doenças malignas.

Em doenças malignas, paraproteínas são marcadores sensíveis de tumor (ver a seguir), mas a sua presença (aparentemente) em doenças não malignas limita a sua especificidade. No entanto, fragmentos de imunoglobulinas são raramente encontrados em expansões de células B monoclonais não malignas e sua presença é, portanto, altamente sugestiva de proliferação de células B monoclonais malignas. As características clínicas associadas a paraproteinemia podem ser devido aos efeitos do tumor subjacente ou das propriedades da proteína monoclonal. Características relacionadas especificamente com paraproteínas estão listadas na [Tabela 30.29](#). Algumas paraproteínas também mostram atividade como autoanticorpos, por exemplo, contra outras imunoglobulinas (p. ex. fator reumatoide) em doenças imunes complexas e crioglobulinemias, contra antígeno I das células vermelhas na doença de aglutininas por frio e contra glicoproteínas associadas a mielina na neuropatia periférica.

Proteínas monoclonais também podem aparecer secundariamente à infecção e como parte da reconstituição imunológica pós-transplante; nessas situações, elas são geralmente transitórias, desaparecendo ao longo de semanas ou meses. As proteínas monoclonais podem também ser encontradas em pacientes sem qualquer evidência de sinais clínicos de malignidade; isto é particularmente evidente em idosos.

Prevalência de proteínas monoclonais

A prevalência de proteínas monoclonais é dependente da população a ser considerada. Em população sintomática (p. ex., pacientes de hospitais), paraproteínas são predominantemente associadas à malignidade de células B, das quais o mieloma é o mais comum. Em populações assintomáticas, a prevalência depende da sensibilidade da eletroforese utilizada para detectar as paraproteínas e das características do grupo que é triado. A incidência de paraproteínas aumenta com a idade; uma pesquisa de mais de 9.000 indivíduos aparentemente saudáveis mostrou uma proporção de paraproteínas de 0,1% na faixa etária 20-30 anos, de 0,6% até 60 anos e de 6% dos indivíduos com idades entre 90-99 anos.

TABELA 30.29 Manifestações clínicas das propriedades físico-químicas das paraproteínas

Condição	% de pacientes com paraproteínas	Classe Ig principal
Síndrome da hiperviscosidade	8	IgG3, IgA e, particularmente, IgM
Depósito amiloide	8	Bence Jones
Obstrução tubular renal	6	Bence Jones
Tromboembolismo	5	IgG
Doença de imunocomplexo	4	IgM, IgG
Crioglobulinemia monoclonal	2	IgM, IgG
Síndrome de Fanconi	1	Bence Jones

Investigação laboratorial das paraproteínas

A detecção, tipagem e quantificação de componentes monoclonais no soro e na urina são investigações laboratoriais essenciais para o diagnóstico e acompanhamento de ambas as expansões de células B monoclonais malignas e não malignas. Uma paraproteína do soro e/ou da urina BJP é um marcador tumoral altamente sensível em certas doenças malignas de células B, particularmente o mieloma (>95%) e macroglobulinemia de Waldenström (100%). Nessas condições, o componente do anticorpo monoclonal é, na verdade, um recurso diagnóstico. No entanto, eles não são totalmente específicos para essas condições e podem ser encontrados em outras malignidades das células B e doenças não malignas (Tabela 30.28). É importante notar que a detecção de uma proteína monoclonal não necessariamente indica que o paciente tem mieloma ou, de fato, qualquer transformação maligna de células B, assim como a ausência de paraproteína não exclui completamente a presença de um mieloma ou de uma malignidade de célula B.

A presença de uma imunoglobulina monoclonal pode ser suspeitada pela apresentação clínica do paciente ou a partir dos resultados de outras investigações. Os achados que devem indicar, na ausência de outra explicação, uma rápida avaliação para paraproteinemia estão apresentados no Quadro 30.2.

QUADRO 30.2

Achados que devem levar a investigação de soro e urina para uma imunoglobulina monoclonal

Sintomas

- Dor nas costas (especialmente localizada ou com brandura local)
- Lassitude
- Infecção recorrente

Síndromes clínicas

- Desordens renais
- Síndromes nefróticas
- Neuropatia periférica
- Síndrome de hiperviscosidade
- Síndrome do túnel do carpo
- Má-absorção

Achados radiológicos

- Lesões osteolíticas
- Fraturas patológicas

Achados hematológicos

- Anemia normocítica, normocrômica
- Elevação na taxa de sedimentação eritrocitária (ESR)

Achados bioquímicos

- Proteínas séricas totais aumentadas
- Globulinas séricas aumentadas (proteína total menos albumina)
- Proteinúria
- Resultados anormais dos testes de função renal
- Concentração subnormal de imunoglobulinas
- Hipercalcemia

Identificação de paraproteínas

A detecção de proteínas monoclonais é uma das duas indicações para a mensuração da concentração sérica de IgG, IgA e IgM e eletroforese das proteínas; essas investigações devem ser feitas com um grupo lógico de testes para sua interpretação ideal; essa abordagem está alinhada com as recomendações consensuais do Internacional Myeloma Workshop Consensus Panel (ver mais na leitura a seguir). A eletroforese de proteínas é o único método confiável para a detecção de paraproteínas no soro e na

urina. Bandas anormais (no soro), uma vez detectadas pela eletroforese, podem ser quantificadas por escaneamento densitométrico ou diretamente por eletroforese por zona capilar. A imunofixação deve ser usada para tipificar a banda monoclonal. Isso irá confirmar a clonalidade e identificar cadeias pesadas e leves.

Sistemas automatizados de eletroforese capilar de zona (CZE) estão se tornando o método mais comum para eletroforese proteica, embora métodos baseados no gel de agarose ainda sejam frequentemente usados. Técnicas de eletroforese capilar de zona na urina estão disponíveis, mas a preparação da amostra é complexa e os métodos são insuficientemente robustos para prática de rotina. As proteínas do soro são separadas por eletroforese a um pH de 8,6; ambos os sistemas de agarose e CZE geram cinco zonas principais. A [Figura 30.14](#) mostra a típica mobilidade das principais proteínas do soro. As separações em agarose devem ser suficientemente longas (3-4 cm) para permitir uma boa separação das zonas e mostrar uma boa difusão da zona de β - γ , que é conseguida pelas propriedades do gel de agarose e do sistema tampão, que produzem alto fluxo endosmótico. A maioria das paraproteínas séricas migram nas zonas β ou γ , embora possam ser encontradas em qualquer lugar na separação eletroforética entre a zona α_1 e a zona pós- γ . As cadeias pesadas monoclonais podem mostrar como zonas difusas que correm muito anodicamente na região α_2 - β da separação eletroforética; as paraproteínas IgD também podem formar uma zona difusa na região de β - γ . Exemplos representativos de padrões eletroforéticos das proteínas séricas são mostrados na [Figura 30.14](#).

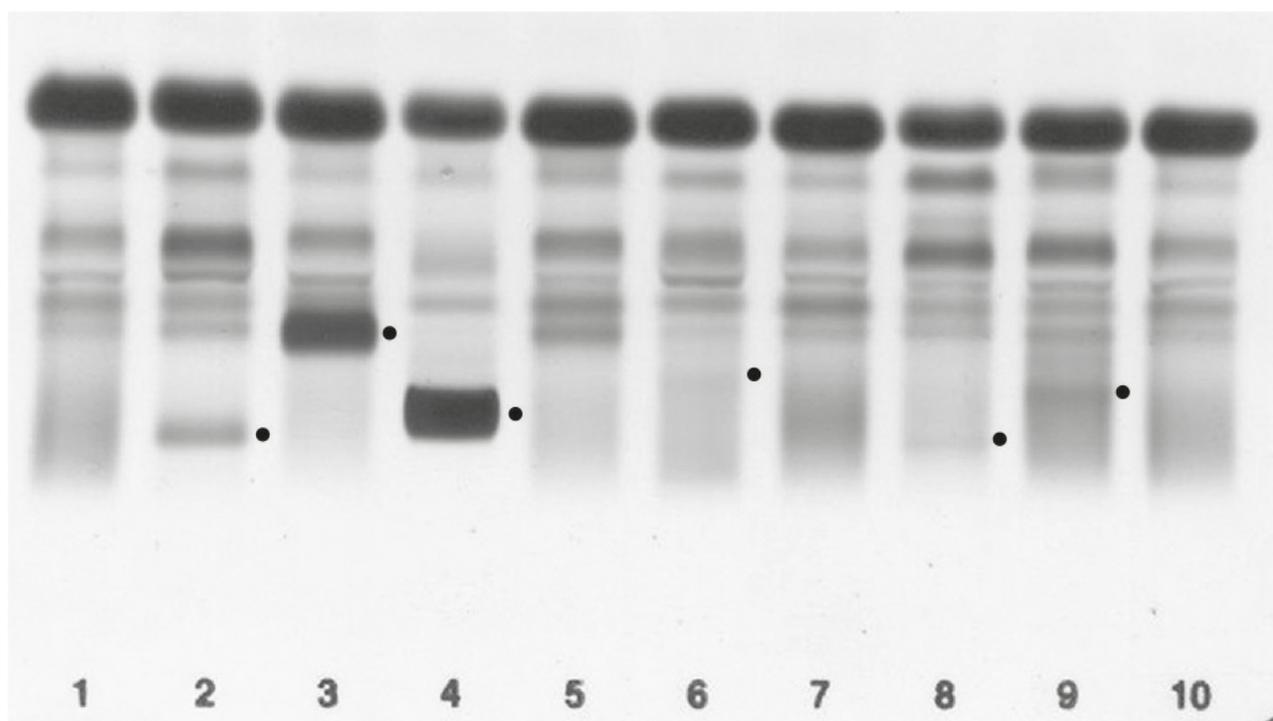


FIGURA 30.14 ■ Padrões representativos de uma eletroforese do soro. Faixas de 1 a 10 são diluições de soro normal. Pontos à direita de algumas faixas indicam bandas que requerem imunofixação para investigação posterior.

As paraproteínas podem não ser detectadas se estão presentes em baixas concentrações no soro (<5,0 g/L), quando seu deslocamento coincide com de outras bandas, como nas β -globulinas, ou onde não há supressão normal das concentrações de imunoglobulina de fundo. Isso geralmente é visto com baixa concentração das paraproteínas IgM ou IgA. Portanto, sempre que há uma elevação na concentração de IgA ou IgM sem uma elevação na marcação da região de β - γ que indicaria um aumento policlonal, a imunofixação deve ser feita, assim como também deveria se houvesse suspeita clínica de malignidade de células B, mas com uma eletroforese aparentemente normal. Paraproteínas IgD e cadeias pesadas livres são suscetíveis à degradação pós-sintética, resultando em bandas de paraproteína difusas na eletroforese, o que pode não ser observado se presente em baixa concentração ou se o operador espera uma estreita banda em vez de uma zona difusa. A precipitação de paraproteínas de amostras congeladas de sangue (crioglobulinas monoclonais) e remoções subsequentes do coágulo podem também resultar na falha em se detectar significativamente as paraproteínas. Há uma série de proteínas que podem ser confundidas com proteínas monoclonais em separações de eletroforese.

Estas incluem:

- variantes alotípicas, p. ex. α_1 -antitripsina, podem resultar em duas bandas em uma região normalmente homogênea;
- um complexo de haptoglobina-hemoglobina como um resultado de hemólise *in vitro*, causando divisão da zona normal homogênea α_2
- proteínas de fase aguda, p. ex. proteína C-reativa aumentada, podem resultar em apresentação de bandas adicionais

- amostras plasmáticas de fibrinogênio, amostras de coagulação inadequada, que resultam em uma banda adicional de região rápida γ
- lipoproteínas, que podem gerar bandas distintas na região β nos sistemas de agarose;
- hemoglobina, que migra na região de β

A urina deve ser examinada em cada paciente em que se considera uma possível doença maligna de células B. Isso é especialmente importante se houver supressão das imunoglobulinas séricas ou se houver insuficiência renal e deveria ser feito mesmo quando nenhum componente monoclonal no soro é detectado. É também importante controlar a quantidade de BJP durante o acompanhamento de um paciente, mesmo quando as BJP não são detectadas no momento, uma vez que podem aparecer mais tarde no curso da doença (“escapes de Bence Jones”).

A presença de BJP fornece fortes evidências de malignidade, embora possam ocorrer condições aparentemente benignas. A International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) recomenda uma sensibilidade para a detecção de BJP de 10 mg/L; portanto, a eletroforese de alta sensibilidade da urina é essencial. Isso pode ser conseguido usando marcações muito sensíveis, quando eletroforese é realizada em amostras de urina não concentradas, ou através da concentração da urina em pelo menos 100 vezes. Os dispositivos de concentração separam água, íons e peptídeos de baixo peso molecular a partir de componentes de maior peso molecular por uma membrana semipermeável. A exclusão molecular dessas membranas deve situar-se entre 11,5 kDa e 13,0 kDa. Alguns dispositivos de concentração são estáticos; outros requerem centrifugação para alcançar a separação. A urina concentrada deve então ser analisada juntamente com o soro nos sistemas de agarose. Idealmente, um traço de albumina deve ser visível em cada amostra urinária; uma rápida concentração e reanálise deve ser feita em caso de fracasso na detecção da albumina sobre a separação eletroforética. Os danos renais associados à proteinúria de Bence Jones frequentemente resultam em padrões complexos; a imunofixação melhora ambas, especificidade e sensibilidade, então é muito útil em ajudar a resolver estes padrões. Exemplos representativos de padrões eletroforéticos de proteína urinária são mostrados na [Figura 30.15](#). Concentrações baixas das BJP podem ser observadas com proteinúria glomerular significativa em pacientes com amiloidose renal de cadeia leve. Qualquer urina com proteinúria glomerular marcada deve ser investigada por imunofixação, mesmo na ausência de uma banda sugestiva de BJP.

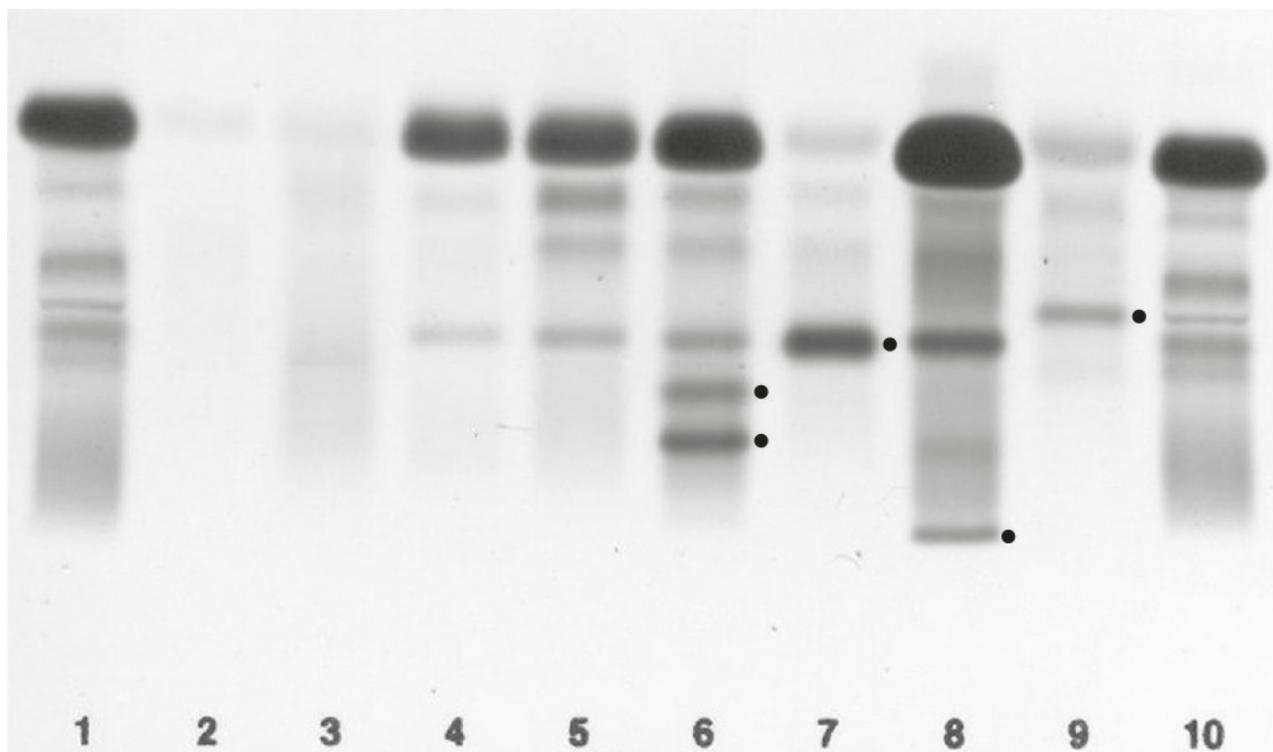


FIGURA 30.15 ■ Padrões representativos de uma eletroforese de urina. As faixas de 1 a 10 são diluições de soro normal; todas as amostras de urina contêm traços de albumina. Bandas significativas que requerem imunofixação para investigação futura estão indicadas por pontos à direita de sua respectiva faixa.

Várias proteínas podem ser confundidas com proteínas monoclonais em separações por eletroforese em urina, particularmente onde há um elemento tubular de proteinúria. Eles incluem os seguintes:

- α 1-microglobulinas
- lisozima (migração na região lenta γ)
- fragmentos degradados de proteína de origem glomerular

- proteínas do líquido seminal (muito raro)
- β 2-microglobulina (pode produzir uma banda proeminente quando presente em altas concentrações)

A medição de cadeias leves livres no soro, agora, está disponível em rotina. Uma combinação de proteínas eletroforéticas do soro e medição da cadeia leve livre tem sido sugerida como um protocolo de rastreamento adequado para malignidades de células B. Essa abordagem já está sendo usada em alguns laboratórios e é discutida na p. 609.

Tipificação de imunoglobulinas no soro e na urina

Imunofixação. Uma vez que a banda da paraproteína foi detectada, é importante identificar os componentes das cadeias pesadas e leves. As principais indicações para imunofixação são as seguintes:

- confirmar a clonalidade de uma banda detectada por eletroforese
- teste para as cadeias pesadas α , γ ou μ e as cadeias leves κ e λ (rotineiramente)
- teste para cadeias pesadas δ e ϵ quando o soro mostrar cadeias leves monoclonais sem suas correspondentes cadeias pesadas α , γ ou μ
- excluir componentes monoclonais presentes em baixas concentrações, mesmo quando nenhuma banda é aparente na eletroforese, mas sua presença é apropriada pelas condições clínicas, por exemplo, amiloide.
- excluir a presença de IGA ou IGM monoclonais, se existirem concentrações aumentadas de β - γ sem fusão (a aparência dessas bandas é idêntica quando perdem suas identidades)
- investigar a possibilidade de uma aparente paraproteína em soro ou urina a ser causada pela alta concentração de outra proteína (p. ex. fibrinogênio, componentes do complemento, β 2-microglobulina) (usando antissoros específicos para essas proteínas)
- detectar mínima doença residual ou remissão completa após o transplante de células-tronco hematopoiéticas por causa do mieloma, quando nenhum componente é observado na separação por eletroforese.

Uma vez que a monoclonalidade tenha sido confirmada, a determinação do tipo paraproteína pode fornecer informações adicionais úteis sobre o tumor subjacente e seu prognóstico. A distribuição das classes de cadeia pesada em discrasias de células B é mostrada na [Tabela 30.30](#). A distribuição da cadeia leve das paraproteínas comuns é semelhante à das imunoglobulinas policlonais normais, com predominância de κ sobre γ (cerca de 2:1). Paraproteínas IgD são geralmente de cadeia leve γ , embora κ possa ser encontrado e as poucas paraproteínas IgE que tenham sido relatadas sejam todas de cadeia leve do tipo κ .

TABELA 30.30 Tipos de paraproteínas nas discrasias de células B

Tipo monoclonal	Paraproteínas totais (%)	Mieloma (%) ^a	Macroglobulinemia de Waldenström	Outras doenças de células B (%) (LNH/CLL ^b)	MGUS (%)
IgG	53	53 ^c (40)	–	40	60
IgA	22	22 ^c (22)	–	10	35
IgM	11,4	0,5 (19)	100 ^c	50	5
IgD	1,3	1,51 ^{c,d} (14)	–	–	–
IgE	<0,001 ^e	0,1 (30)	–	–	–
BJP unicamente	11,6	21 (5,4g/24h)	–	–	(+)
Biclinal	1.5 ^f	Desconhecido	–	–	–
Não secretória	–	1	–	–	–

^aValores nos parênteses = concentrações séricas típicas em g/L (exceto para BJP); ^bLNH, linfoma não Hodgkin; CLL, leucemia linfática crônica: ambos são tumores originários de células B. ^cPode também mostrar proteína de Bence Jones; ^dusualmente cadeias leve γ ; ^eusualmente cadeias leves κ ; ^fnão inclui Ig monoclonal intacta com BJP ou múltiplas bandas do mesmo tipo de paraproteína.

O padrão de eletroforese pode mudar durante o curso da doença ou tratamento de um paciente. Por exemplo, alguns pacientes podem começar a produzir BJP, embora não as tenham apresentado no momento do diagnóstico. O desaparecimento completo das paraproteínas é raro, mas está ocorrendo cada vez mais com os regimes de tratamento que usam doses elevadas de quimioterápicos e transplante de medula óssea. Um padrão de banda oligoclonal é frequentemente visto em pacientes após o transplante de células-tronco e é importante distingui-lo das paraproteinemias originais.

A imunofixação aumenta a sensibilidade da eletroforese em gel tanto removendo a marcação de fundo quanto aumentando seletivamente a quantidade de proteína (pela adição de anticorpos) na banda de interesse. Exemplos representativos de padrões imunofixação no soro e na urina são mostrados nas Figuras 30.16 e 30.17, respectivamente. A escolha do antissoros é primordial: problemas com esta técnica são muitas vezes relacionados com o uso de antissoros fracos. Isso é especialmente verdadeiro para os antissoros para as cadeias leves livres κ e λ . Tais antissoros estão disponíveis, mas muitas vezes reagem pobremente. Os antissoros são amplamente utilizados para imunofixações por reagirem com ambas as cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas livres e ligadas. A presença de cadeias leves livres pode ser inferida se nenhuma reação de cadeia pesada

estiver presente. A imunofixação não é um método quantitativo; antissoros, muitas vezes, apresentam maior ligação às cadeias leves livres do que às ligadas.

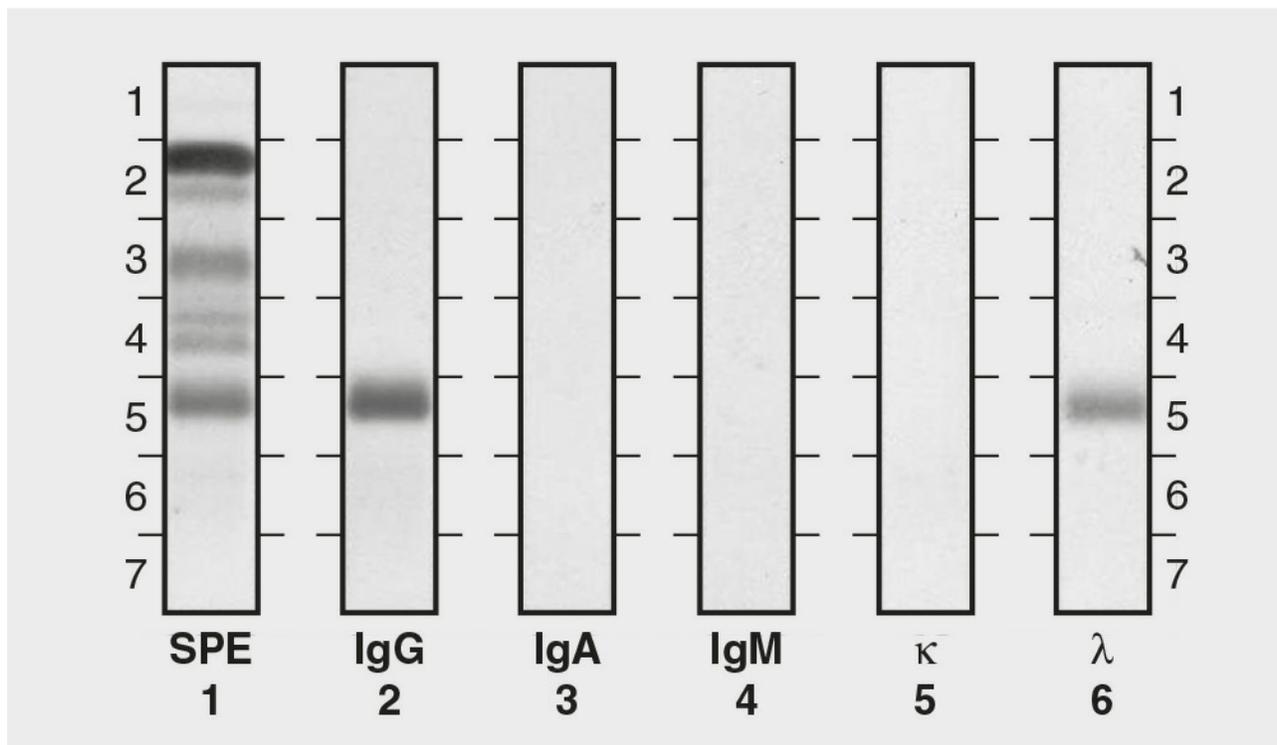


FIGURA 30.16 ■ Imunofixação representativa de uma amostra de soro contendo uma paraproteína IgGλ.

Um grande problema com imunofixação de urina é distinguir entre cadeias leves monoclonais e fragmentos de cadeia leve de imunoglobulina normais geradas pelo catabolismo, o que resulta em um padrão “similar à escada”, particularmente na reação de imunofixação com o antissoros para cadeias leves κ. Este padrão “de bandas κ” é, na maioria das vezes, visto em pacientes idosos com doenças inflamatórias. Exemplos de BJP e bandas κ estão apresentados nas Figuras 30.17 e 30.18.

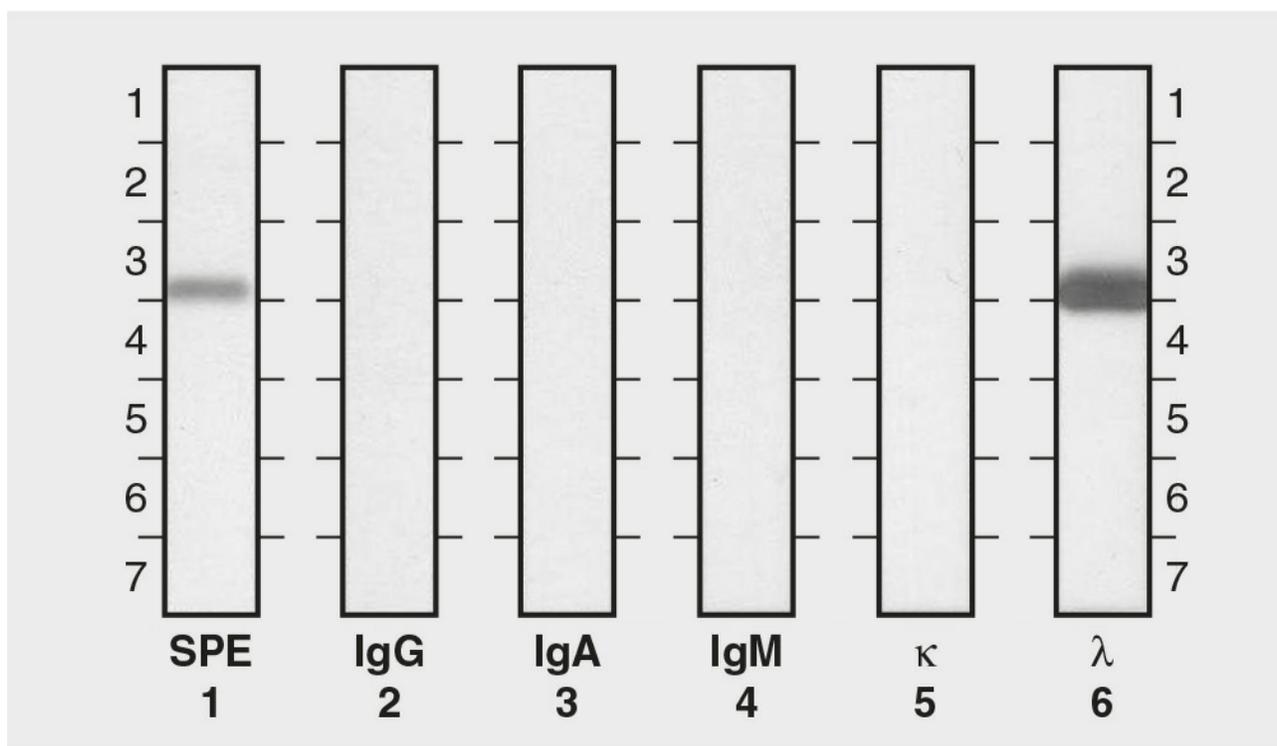


FIGURA 30.17 ■ Imunofixação representativa de uma amostra de urina contendo a proteína λ de Bence Jones.

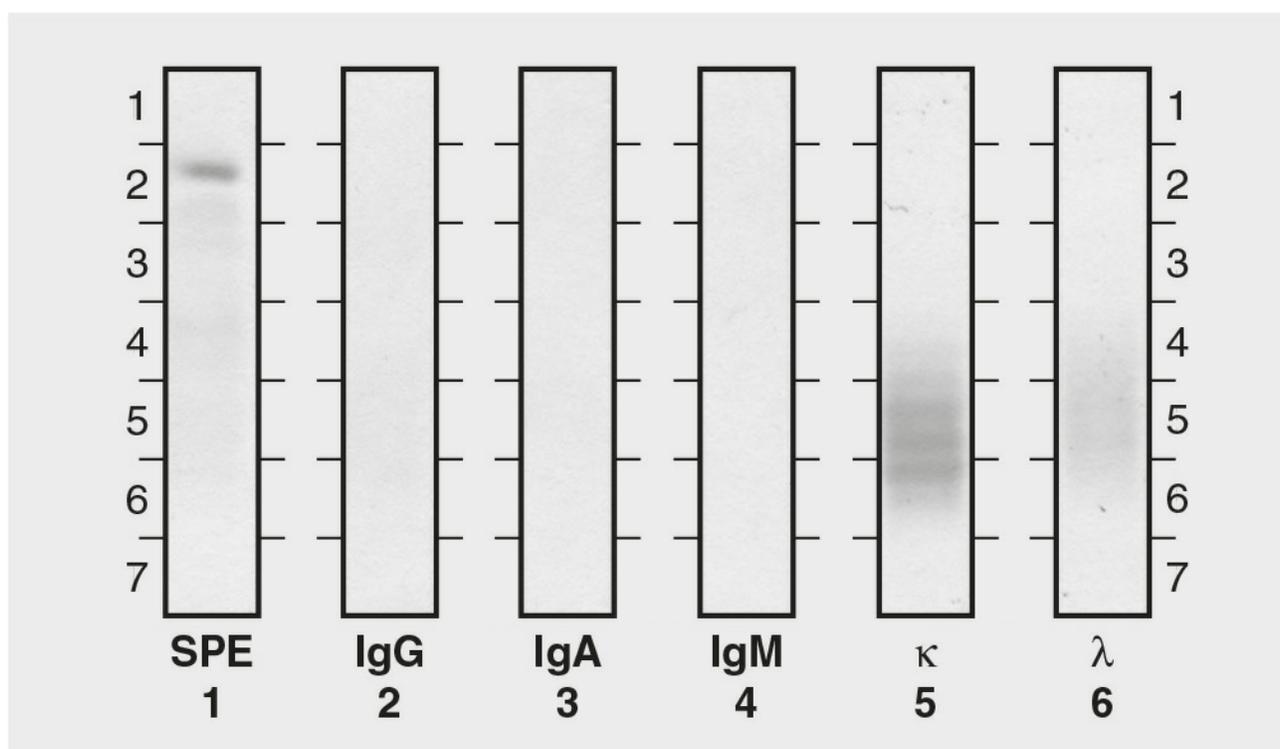


FIGURA 30.18 ■ Imunofixação representativa de uma amostra de urina mostrando a banda κ (pista 5) (a imunofixação irá variar entre os fabricantes, em particular, na extensão da separação).

As técnicas de imunofixação não são aplicáveis em sistemas automatizados CZE; por conseguinte, a técnica de imunossobstração foi desenvolvida para estes sistemas. As técnicas imunossobstração trabalham bem para proteínas monoclonais grandes, mas perdem sensibilidade para paraproteínas pequenas inflexíveis; por exemplo, não há reagentes disponíveis para tipificação das paraproteínas de IgD, IgE ou outras proteínas que não sejam imunoglobulinas.

Em casos raros, pode-se necessitar da confirmação da presença de cadeias pesadas livres. Isso é feito através de uma adaptação do gel de eletroforese chamada imunosseleção ou por métodos de pesos moleculares e *immunoblotting*, que são melhor reconhecidos pelos laboratórios especializados.

Quantificação de componentes monoclonais

A concentração de um componente monoclonal, em geral, não prediz a massa tumoral. No entanto, em indivíduos particulares, a concentração reflete a massa de tumor e é, portanto, um componente essencial tanto na investigação inicial quanto na avaliação da resposta ao tratamento de pacientes com neoplasias de células B. A [Tabela 30.30](#) mostra a concentração média de paraproteínas, considerando o tipo, conforme se apresenta para um mieloma.

O único método viável de quantificação de paraproteínas é a mensuração da porcentagem de proteínas monoclonais (por escaneamento densitométrico ou leitura por CZE), no que diz respeito à separação eletroforética total ou à fração de globulina. As marcações utilizadas na eletroforese proteica mostram diferentes marcações do corante entre albumina e globulina; a estimativa mais precisa de paraproteínas é, por conseguinte, derivada a partir da porcentagem de ligação do corante da banda de paraproteína comparada com a fração total de globulina em vez da proteína total. O sistema de mensuração do CZE utiliza um detector de UV que supera a diferença da marcação do corante e também limita problemas de ligação não linear do corante em alta concentração de paraproteína. A proteína total no soro é frequentemente medida por métodos à base de biureto. Uma verificação útil é somar as concentrações de paraproteína e albumina em 10-15 g/L (para levar em conta as outras proteínas do soro): o resultado deve ser aproximadamente igual ao da proteína sérica total mensurada.

É possível quantificar com segurança paraproteínas séricas até uma concentração de 1 g/L, desde que haja supressão das imunoglobulinas de fundo. Proteínas monoclonais com mobilidade eletroforética na região β podem ser muito difíceis de medir. No entanto, a concentração das β-globulinas é relativamente constante. Portanto, quando uma banda de paraproteína migra com β-globulinas, a banda total pode ser mensurada: alterações significativas na concentração são provavelmente devido às mudanças na concentração do componente monoclonal. Quando é possível delinear um pico monoclonal para fins de mensuração, a quantificação densitométrica deve ser relatada. No entanto, uma vez que a concentração diminui de tal modo que o pico não pode ser claramente visto, a quantificação imunológica deve ser usada. A concentração dos componentes monoclonais pode atingir valores superiores a 140 g/L, embora isto seja raro. Nesta situação, falsas concentrações baixas podem ser vistas porque a concentração de paraproteínas excedera a capacidade de detecção do sistema; o pico monoclonal

no traçado CZE pode aparecer de forma chata em um topo dividido. A frequência da monitorização da concentração de proteínas monoclonais dependerá da condição e do manejo terapêutico de um paciente. Relatos acumulativos de avaliações de paraproteínas não são úteis no monitoramento de pacientes com mieloma e outras paraproteinemias.

A quantificação de BJP na urina é geralmente mais difícil do que a quantificação de proteínas monoclonais no soro. O volume de urina pode ser muito variável, sendo influenciado por fatores como ingestão de líquidos, função renal, estado de hidratação e hora do dia. A quantificação de BJP deve começar com a análise densitométrica da separação eletroforética por marcação de uma forma similar à usada em paraproteínas do soro. A banda pode ser expressa como uma porcentagem do total de proteína, mas isso pode dar informações incorretas, especialmente se a proteinúria de fundo estiver aumentada, fazendo com que a porcentagem de BJP esteja relativamente mais baixa. Essa porcentagem BJP pode ser usada com a concentração de albumina ou creatinina na urina para dar a quantidade de BJP expressa por grama de albumina ou milimol de creatinina. Pode também ser utilizado com a concentração de proteína total para gerar uma concentração em g/L e este resultado também pode ser usado com o volume de urina em 24 h para gerar a excreção em 24 h. Há tanto métodos práticos quanto analíticos, nenhum deles sendo ideais para todas as situações. É mais importante ainda é adotar uma abordagem consistente de modo que se possam comparar, de forma confiável, os resultados do mesmo paciente ao longo do curso da doença.

Crioproteínas

Crioproteínas são proteínas que se agregam no resfriamento do soro ou do plasma e, geralmente, dissolvem-se com aquecimento a 37°C; as imunoglobulinas e o fibrinogênio também podem mostrar esta propriedade.

Criofibrinogênio é um achado incomum resultante da síntese errônea ou de modificações pós-sintéticas do fibrinogênio. Ele também pode ser (artificialmente) induzido pela heparina; assim, a coleta em EDTA, citrato ou oxalato é essencial. Criofibrinogênio apenas será visível nas amostras de plasma enquanto imunoglobulina crioprecipitada estiver visível em ambos, soro e plasma, armazenados a 4°C. O criofibrinogênio normalmente produz lesões de pele ou tromboflebite migratória e os pacientes são atendidos por dermatologistas ou hematologistas.

Imunoglobulinas crioprecipitadas são classificadas nos tipos I, II e III, com base em serem mono ou policlonais, em relação a suas concentrações aproximadas e por outras propriedades; detalhes dessa classificação são mostrados no [Quadro 30.3](#). Crioproteínas individuais mostram determinadas características em seu perfil térmico que influenciam no seu significado clínico. Proteínas monoclonais que precipitam a temperaturas próximas a 4°C não podem causar quaisquer problemas significativos, mas estas que precipitam próximas à temperatura ambiente frequentemente se precipitam no plasma *in vivo* e são mais propensas a manifestações clínicas, independentemente de suas concentrações relativas.

QUADRO 30.3

Classificação e características das crioproteínas

Crioglobulinas do tipo I

- Imunoglobulinas monoclonais, frequentemente presentes em altas concentrações (>30g/L)
- São ~25% de todas as crioproteínas
- Ocorrem predominantemente com paraproteínas IgM (6% de toda a macroglobulinemia)
- Especialmente associadas ao linfoma
- Podem ser observadas com IgG monoclonal (particularmente o de subclasse IgG3)
- Apenas ocasionalmente com IgA monoclonal
- Crioprecipitação significativa pode ocorrer em baixas concentrações (~5 g/L)
- A crioprecipitação ocorre mais facilmente nas microcirculações periféricas mais frias (dedos, pés, orelhas, nariz); precipitação rápida (24 h de incubação é normalmente adequada para a sua detecção)

Crioglobulinas do tipo II

- Componentes monoclonais (usualmente IgMκ), geralmente presentes em baixas concentrações (<5g/L), mostram atividade como fatores reumatóides com IgG policlonal
- Mais frequentemente associadas a hepatite viral (hepatite B e C); podem ocorrer com outras infecções, p. ex., pneumonia por micoplasma; podem ser vistas em doenças autoimunes e em doenças linfoproliferativas
- Precipita devagar (necessita de 72h de incubação)

Crioglobulinas do tipo III

- Fator reumatóide policlonal (IgM) e IgG ou IGA policlonais; mais frequentemente associadas a doenças reumáticas autoimunes, infecções persistentes e apenas ocasionalmente com doenças linfoproliferativas
- Precipita devagar (necessita de 72h de incubação)

Criofibrinogênio

- Fibrinogênio que precipita no frio – coletado em EDTA, citrato ou oxalato

As características clínicas associadas às crioproteínas dos tipos II e III estão mais relacionadas a sua capacidade de se depositarem no tecido na forma de complexos imunitários do que à tendência de se precipitarem no frio. As crioproteínas dos

tipos II e III estão associadas à neuropatia, nefropatia e vasculite.

A deposição de imunocomplexos e crioproteínas nos tecidos parece ativar a cascata clássica do complemento. As baixas concentrações de complemento (particularmente C4) são bons marcadores de doença de imunocomplexo ativo; a mensuração desses componentes é uma parte importante da investigação de uma possível crioproteinemia. A coleta e o manuseio cuidadosos das amostras são vitais. Ambas as amostras de soro e de plasma devem ser coletadas, transportadas e separadas a 37°C. A falha nesse processo pode resultar em perdas significativas de crioproteínas no coágulo sanguíneo durante a centrifugação.

Microglobulinas – β_2

Em condições em que há aumento na renovação celular, por exemplo, nas malignidades (particularmente as linfoides), síndromes de imunodeficiência adquirida e condições inflamatórias, as concentrações plasmáticas da β_2 -microglobulina podem aumentar. Essa proteína é eliminada do plasma pela filtração glomerular seguida de reabsorção tubular proximal e catabolismo; as concentrações plasmáticas, portanto, refletem a renovação celular e a função renal. Elas têm se mostrado um importante indicador prognóstico em mieloma.

O interferon- α , usado no tratamento de manutenção de algumas malignidades de células β , induz a um aumento marcante das concentrações plasmáticas β_2 -microglobulina, o que deve ser levado em consideração quando se utilizam microglobulinas β_2 para a avaliação da resposta do tumor durante o tratamento com interferon- α .

Malignidades de células B

Mieloma

Desordens de células do plasma têm sido classificadas em gamopatias monoclonais de significado indeterminado (MGUS), mieloma múltiplo latente (assintomático) e mieloma múltiplo sintomático, com base na presença e na concentração de proteínas monoclonais, no número e na morfologia de células plasmáticas da medula óssea e, por fim, na lesão de órgãos (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, lesões ósseas atribuíveis à doença de proliferação de células plasmáticas). Mieloma é a mais comum das causas malignas de paraproteinemia. As características apresentadas mais frequentemente são dor óssea (em 70% dos pacientes), hipercalcemia (30%), febre (15%), insuficiência renal (10%) e infecção (10%). É predominantemente uma doença de idosos, com um pico de incidência entre 75 e 80 anos.

As três principais características diagnósticas são a identificação de proteína monoclonal no soro ou na urina, a presença de células neoplásicas na medula óssea e a destruição óssea. A importância destes e de outros estudos laboratoriais é mostrada na [Tabela 30.31](#).

TABELA 30.31 Investigações no mieloma

Investigação	Resultados típicos e seu significado
Diagnóstico (dois destes três são necessários para o diagnóstico de melanoma)	
Presença de paraproteínas no soro ou na urina	Banda estreita na eletroforese mostra-se monoclonal na imunofixação
Biópsia de medula óssea	Número e morfologia anormais de plasmócitos
Radiografia do esqueleto	Lesões líticas (de aparência de depressões)
Manejo e prognóstico	
Cálcio sérico	Hipercalcemia (com fosfatase alcalina normal), devido à destruição óssea
Ureia e creatina sérica	Concentração aumentada em desordens renais; presença de distúrbio renal associado a um prognóstico ruim
Albumina sérica	Baixas concentrações associadas a alta massa tumoral e baixa função renal
Hemograma completo e esfregaço	Anemia, formação em rouleaux (pela hiperviscosidade), marcação de fundo aumentada (devido às paraproteínas)
Taxa de sedimentação eritrocitária (ESR)	Alta
Imunoglobulinas não paraproteínas no soro	Baixa concentração devido à imunossupressão que pode predispor à infecção.
Microglobulinas- β_2 séricas	Altas concentrações estão associadas a peso tumoral e taxa de reposição e/ou danos renais e um pior prognóstico
Concentrações séricas de paraproteínas	Em pacientes, é relacionada à massa tumoral e utilizada para monitorar a resposta ao tratamento
Cadeias leves livres no soro	Particularmente útil no mieloma não secretório e no amiloide.

*Causas de danos renais incluem o depósito de imunoglobulinas no glomérulo; precipitação de cadeias leves causando obstrução tubular, amiloide e hipercalcemia.

Assim como indicado na tabela 30.30, o IgG, o IgA e as BJP são a maioria das paraproteínas no mieloma. Paraproteínas IgD ocorrem ocasionalmente, geralmente com cadeias leves λ . Paraproteínas IgM são raras no mieloma; paraproteínas IgE são extremamente raras em quaisquer malignidades de células B. A concentração de paraproteína durante o atendimento não prediz a sobrevida; pacientes com Bence Jones e paraproteínas IgD frequentemente estão presentes quando as paraproteínas estão em relativa baixa concentração (eles também tendem a aparecer mais cedo), mas têm menor sobrevida do que pacientes de mieloma com paraproteínas IgG ou IgA, embora as concentrações no início sejam muitas vezes mais elevadas no último. A proteína de Bence-Jones (com ou sem imunoglobulina monoclonal intacta) é observada em mais de 80% dos pacientes com mieloma e raramente é encontrada em condições benignas.

A história natural do mieloma geralmente é a progressão. Nenhum tratamento pode ser considerado como curativo, embora a remissão significativa possa ser obtida com os protocolos terapêuticos mais recentes, que podem incluir quimioterapia, esteroides, transplante autólogo de células-tronco, bifosfonatos, e os produtos biológicos mais recentes, como a lenalidomida, bortezomibe e talidomida. A hipercalcemia pode ser um problema particular e causar a desidratação grave e/ou exacerbar a insuficiência renal; ela é tratada com reidratação e bifosfonatos. Concentrações de proteínas monoclonais que excedam 30 g/L podem causar hiperviscosidade: esta é observada particularmente com paraproteínas IgA e IgG3 que têm tendência a se agregar. Os efeitos de hiperviscosidade podem ser melhorados por plasmaferese. Compressão medular requer tratamento urgente com dexametasona, seguida por radioterapia; esta última também pode ser útil quando a dor óssea localizada é um problema. Infecções (muitas vezes associadas à deficiência imunológica secundária) devem ser tratadas imediatamente. A anemia pode responder à eritropoietina.

Plasmocitoma solitário

Além da forma disseminada do mieloma múltiplo, tumores de células plasmáticas podem ocorrer como lesões aparentemente solitárias em ossos ou tecidos moles. Concentrações de paraproteínas podem ser muito baixas e concentrar intensamente a urina (x300) pode ser necessário para revelar pequenos traços de BJP. A imunofixação de soro, mesmo na ausência de uma banda visível em eletroforese, tem seu valor, uma vez que a alta sensibilidade desta técnica pode baixar concentrações de paraproteínas, que então atuam como importantes marcadores. O tratamento local por cirurgia ou por radioterapia frequentemente resulta no desaparecimento da paraproteína. Os pacientes devem ser acompanhados em intervalos de três meses no primeiro ano, de seis em seis meses no segundo ano e, em seguida, anualmente, pois há sempre o risco de progressão para doença disseminada, o que deve levar até 20 anos a partir de detecção do tumor solitário. Depósitos extramedulares também podem ocorrer no mieloma, especialmente nos tipos com IgD e Bence Jones.

Macroglobulinemia de Waldenström

O mieloma de IgM é muito raro; as paraproteínas IgM são mais frequentemente observadas em um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas da linhagem de células B, como a macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma e leucemia linfocítica crônica. A WM é caracterizada pela presença de uma paraproteína IgM e pela proliferação linfoide pleiotrópica na medula óssea. É geralmente uma doença de homens idosos. Os sintomas e as investigações laboratoriais em WM são apresentados na [Tabela 30.32](#). As células malignas proliferam muito lentamente e são relativamente não invasivas; elas tendem a ter elevadas concentrações de paraproteínas e seus efeitos relacionados às características da apresentação. A hiperviscosidade (responsável pelas dores de cabeça e pelos distúrbios visuais) é associada às concentrações de paraproteínas maiores do que 30 g/L. A proteína de Bence Jones ocorre em pacientes com WM, mas tende a ser em menores concentrações e a ser menos prejudicial do que o mieloma.

TABELA 30.32 Características clínicas e resultado das investigações na macroglobulinemia de Waldenström

Características clínicas	% de pacientes
Fraqueza e fadiga	41
Hepatoesplenomegalia	40
Linfadenopatia	36
Tendência a sangramentos	31
Perda de peso	18
Neurológico	12
Distúrbios visuais	10
Infecção	8
Dor óssea e artralgia	4
Fenômeno de Raynaud	3
Investigação	Resultados típicos

Presença de paraproteínas no soro e na urina	Banda estreita na eletroforese mostra-se monoclonal na imunofixação
Biópsia da medula óssea	Elevação do número de células linfóides
Viscosidade plasmática	Aumentada
Biópsia de linfonodo	Arquitetura bem preservada com infiltrado linfocítico
Investigação hematológica	Anemia, desordens de coagulação, formação em rouleaux, ESR alto

Linfomas, leucemias linfocíticas crônicas e doenças de cadeias pesadas

As paraproteínas (mais frequentemente o IgM) são encontradas em 10-20% dos pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) e em 5-15% de pacientes com leucemia linfocítica crônica (CLL). Esses tumores surgem a partir de células B no início da maturação e a concentração de proteína monoclonal é geralmente baixa. Os tumores são diagnosticados por biópsia e exame histológico do tecido linfoide, e por imunofenotipagem do sangue e do material da biópsia do linfonodo.

Certas desordens linfoproliferativas de B estão associadas à síntese de cadeias pesadas ou de fragmentos de cadeias pesadas, na ausência da síntese de cadeias leves; na maioria das vezes os fragmentos consistem em cadeias pesadas com a deleção dos domínios da região variável e da primeira região constante. Cadeias pesadas livres são mais suscetíveis à degradação enzimática do que à imunoglobulina intacta; são submetidas à considerável modificação pós-sintética e migram em separações eletroforéticas como zonas difusas, em qualquer lugar entre α^2 e a zona rápida γ . Uma baixa concentração de paraproteína de cadeia pesada pode ser desperdiçada no exame da separação eletroforética. A presença de cadeias pesadas pode ser indicada por imunofixação quando reagem com cadeias pesadas, mas não com cadeias leves, nas quais o antissoro é visto. A identidade é confirmada por uma técnica de imunosseleção em que o soro e a eletroforese atravessam uma camada de gel de agarose contendo anticorpos para a cadeia leve de imunoglobulina, onde quaisquer completos serão presos; cadeias pesadas livres passam pela cadeia leve e “prendem” na camada; em seguida, passam para uma segunda camada contendo antissoro para a cadeia pesada adequada (α , γ ou μ) e precipitam como eles viajam através desta camada para formar um “fogueto”. O foguete é geralmente visível diretamente, mas pode ser marcado com marcadores proteicos, se necessário. É essencial que uma amostra positiva de cadeia pesada e uma proteína de mieloma da mesma classe estejam inclusas como controles na técnica de imunosseleção. Proteína de Bence Jones é incomum em doenças de cadeias α e γ e é mais frequentemente observada em doenças de cadeia μ . Imunossupressão de imunoglobulinas não paraproteínas é frequente nas doenças de cadeia pesada.

A doença de Cadeia- α representa a entidade clínica mais distinta entre as doenças de cadeia pesada. A doença é um linfoma, geralmente intestinal, e é alternativamente conhecida como linfoma do tipo mediterrâneo. É interessante que a infiltração difusa inicial parece benigna e sua remissão completa pode ser obtida em alguns pacientes com antibióticos orais. No entanto, se não tratada, a doença progride para franca malignidade. O diagnóstico depende da constatação de cadeias- α no soro. Biópsias intestinais mostram atrofia das vilosidades e infiltração de células plasmáticas na lâmina própria. Os sinais clínicos incluem a síndrome de má absorção e diarreia.

A doença da Cadeia- γ não se caracteriza como uma entidade clínica distinta, mas tem um quadro clínico e patológico variado, desde a proliferação aparentemente não maligna, por exemplo o lúpus eritematoso sistêmico, até o linfoma agressivo. Uma associação a doenças autoimunes tem sido registrada em cerca de 25% dos casos publicados, com maior frequência associada a artrite reumatoide, a anemia hemolítica autoimune e, em alguns casos, a LNH maligno que não tenha sido diagnosticado por muitos anos após a doença autoimune.

A doença da Cadeia- μ é extremamente rara e na maioria das vezes uma variante do CLL.

Gamopatia monoclonal de significância desconhecida (MGUS)

Uma definição mais clara de MGUS está emergindo gradualmente como concentração de proteína monoclonal sérica a <30 g/L, células plasmáticas clonais de medula óssea em $<10\%$ e lesões a órgãos-alvo (p. ex., hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas). No entanto, a descoberta de uma paraproteína sem quaisquer sintomas coloca um problema, relativamente frequente, uma vez que as técnicas eletroforéticas sensíveis são tão prontamente disponíveis e há tão poucas restrições quanto à solicitação do exame. A doença benigna pode ser indistinguível de doença maligna no início de seu curso. Nenhuma característica única pode ajudar a diferenciar as duas entidades, mas a concentração de proteína monoclonal, a presença e o grau de qualquer supressão imunológica e a presença de BJP podem fornecer algumas dicas. Assim, em geral, a doença benigna é vista com concentrações de paraproteínas séricas inferiores a <10 g/L (não aplicáveis para IgD ou apenas BJP): concentrações mais elevadas, e em particular os valores > 30 g/L, sugerem malignidade. Imunoglobulinas não paraproteínas são suprimidas em 75% dos doentes com mieloma na apresentação. A presença ou ausência de BJP é a característica mais importante; mielomas devem ser considerados em quaisquer pacientes com BJP na urina em uma concentração de >10 mg/L. O International Myeloma Working Group sugere que a aferição sérica das cadeias leves livres pode ajudar a estratificar pacientes com MGUS. O risco de progressão de MGUS para uma malignidade evidente tem uma

probabilidade acumulativa de 10% em 10 anos (cerca de 1% por ano). O tempo de seguimento em pacientes com MGUS deve ser determinado pelos achados clínicos e pela idade do paciente. Um guia geral seria examinar a paraproteína no soro e na urina em intervalos de três meses no primeiro ano, de seis em seis meses no segundo ano e, se não ocorrer progressão, anualmente a partir de então. Se ocorrerem quaisquer outras características da doença maligna de células B, uma investigação completa será necessária.

Paraproteinemia transiente

Paraproteínas transitórias são geralmente pequenas bandas de IgG ou IgM (~1-2 g/L); no entanto, elas podem ser >10 g/L. Normalmente ocorrem durante infecções, muitas vezes em pacientes com sistemas imunológicos comprometidos, por exemplo, pacientes com leucemia linfocítica crônica ou com imunossupressão iatrogênica pelo transplante de órgãos. Paraproteínas transitórias podem persistir por mais de um ano, mas a maioria desaparece em poucos meses.

Cadeias leves livres no soro (SFLC)

Os métodos para a quantificação de cadeias leves livres no soro são, atualmente, amplamente disponíveis com a produção de reagentes por mais fabricantes. Os ensaios usam anticorpos dirigidos contra os epítopos “ocultos” de moléculas de cadeia leve livres na interface entre as cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas intactas. As preocupações gerais sobre a quantificação imunológica de uma proteína monoclonal são tão aplicáveis ao SFLC como eles são para a quantificação de intacta monoclonal IgG, IgA ou IgM. No entanto, existem outras preocupações sobre os ensaios de FLC em relação à sua linearidade, o desempenho em sistemas externos de garantia de qualidade, reprodutibilidade entre laboratórios e quantificação das proteínas. No entanto, não é claro o valor para estas medições em pacientes com amiloidose de cadeia leve e de mieloma não secretor, onde as proteínas do soro monoclonal podem ser detectadas por outros métodos. Eles estão sendo usados com “rigorosos” critérios para remissão em alguns ensaios investigando novos regimes de tratamento do mieloma. Há também publicações que promovam a sua utilização para a estratificação de risco no mieloma, outras discrasias, células B e MGUS.

Amiloidose

A amiloidose é um grupo heterogêneo de condições clínicas caracterizadas pelo depósito sistêmico ou localizado de fibrilas derivadas de uma variedade de precursores proteicos e possuindo aparência histológica característica. Ela pode ser sistêmica ou localizada e em ambos os tipos pode ser hereditária ou adquirida ([Tabela 30.33](#)). Esse quadro indica também a natureza das proteínas precursoras de depósito, caso seja conhecida. Além das proteínas precursoras, os depósitos de amiloide podem conter glicosaminoglicanos sulfatados e componente amiloide P do soro, que é uma proteína em circulação normal no plasma humano.

TABELA 30.33 Amiloidose

	Doença/associação	Fibrila	Precursor
Sistêmica			
Adquirida	Paraproteinemia	AL	Cadeia leve de Ig monoclonal
	Inflamação crônica/infecção	AA	SAA
	Hemodiálise	β_2M	Elevação plasmática de β_2M
	Tipo senil	ASc ₁	PA plasmático
Hereditária	Neuropática		
	Tipo I (Portugueses, japoneses, suecos, judeus)	PA	PA plasmático
	Tipo II (suíços, germânicos, indiana-Maryland)	PA	PA plasmático
	Tipo III + nefropatia (irlandeses, escoceses, ingleses e Iowa)	Apolipoproteína A1	
	Tipo IV (finlandeses)	?	
	Nefropática		
	Febre familiar do Mediterrâneo	AA	SAA
	Outros (Ostertag, Mucke-Wells)	?	
	Cardiomiopática	PA	Plasma PA
Localizada			
Adquirida	Cerebral (Alzheimer, demência senil, síndrome de Down)	Proteína-B	Precursor codificado no cromossomo 21
	Endócrino (APUDomas)	Calcitonina (outros?)	Calcitonina
	Depósitos nodulares	AL	Cadeia leve monoclonal de Ig
	Cutâneo primário	?	Queratina?
	Depósito ocular	?	

Hereditária	Cerebral		
	Tipo islandês	Cistatina C	Cistatina C
	Tipo Holandês	Proteína-B	Precursor codificado no cromossomo 21
	Cutânea	?	

APUD, captação e descarboxilação de precursores de aminas; ASC1, proteína amiloide derivada da pré-albumina; β 2M, microglobulina β 2; PA, pré-albumina; SAA, proteína amiloide sérica A.

A tendência de imunoglobulinas monoclonais formarem fibrilas amiloides (AL) pode ocorrer como uma complicação secundária das doenças malignas de células B. A amiloidose ocorre em 6-15% dos pacientes com mieloma e é mais comum quando as paraproteínas principais são as de cadeia leve. Quando as fibrilas amiloides são encontradas na ausência do mieloma (previamente classificada como amiloidose primária idiopática), 90% dos pacientes têm paraproteínas séricas demonstráveis ou proteinúria de Bence Jones, embora muitas vezes em concentrações baixas; além disso, existem frequentemente um grau de hipogamaglobulinemia e um ligeiro aumento de células plasmáticas da medula óssea. A deposição progressiva de amiloide é a complicação clínica mais grave nestes pacientes, uma vez que eles não tendem a evoluir para a malignidade evidente.

As características clínicas da neuropatia periférica, miocardiopatia, púrpura, macroglosia e síndrome do túnel do carpo são semelhantes em ambas as condições, malignas e benignas, e ambas têm distribuição etária semelhante (média de 55-62 anos), com os machos mais frequentemente afetados do que as fêmeas.

Embora a detecção de uma paraproteína no soro ou na urina seja uma descoberta importante na amiloidose AL, o diagnóstico depende da detecção de fibrilas amiloides em material de biópsia. Tecidos, geralmente mucosa retal ou gordura abdominal, são marcados com vermelho-congo: o diagnóstico é pela presença da característica de birrefringência em maçã verde sobre a luz polarizada. O National Amyloidosis Centre pode localizar depósitos amiloides usando câmeras fotográficas gama após a injeção de material P amiloide sérica radiomarcada. Cada vez mais, as medições de soro cadeias leves livres estão sendo usadas para monitorar pacientes, mas outros marcadores bioquímicos (p. ex. biomarcadores da troponina T (cTnT) e do peptídeo natriurético N-terminal pro-B (NT-proBNP) em amiloide cardíaco) são igualmente importantes.

INFECÇÃO E SEPSE

Todas as bactérias são reconhecidas como estranhas e causam inflamação ao entrar nos tecidos. Esta ocorre através de mecanismos, muitos dos quais são inatos. Além disso, muitos componentes bacterianos são capazes de estimular as respostas inflamatórias ou imunitárias, alguns dos quais estão apresentados na [Tabela 30.34](#).

Componente	Modo de ação
Carboidratos nas paredes celulares (antígeno-O do lipopolissacarídeo (LPS))	Ativação da via alternativa da cascata do complemento
Endotoxina (organismos gram-negativos)	Ativação de receptores de macrófagos (CD14) para induzir a produção de citocinas inflamatórias (principalmente IL-1, IL-6 e TNF α)
Peptídeoglicanos (organismos gram-positivos)	Ativação de células T, produção de citocinas imunológicas
Superantígenos, p.ex., enterotoxina do <i>Staphylococcus aureus</i>	
Exotoxinas, p.ex., toxina letal do antrax	Propriedades enzimáticas indutoras de citocinas por diversos mecanismos

Infecções com pequena carga bacteriana, particularmente quando confinadas a um local, causarão a produção de citocinas, uma resposta inflamatória controlada e o recrutamento de células imunitárias. O resultado será a resolução da infecção, o reparo de quaisquer danos para o tecido circundante e a cicatrização das feridas. Se a carga bacteriana é maior, as bactérias e/ou a resposta das citocinas não podem ser confinadas e podem se estender para produzir uma resposta sistêmica generalizada. Caso ela não decaia, ela acabará por levar ao choque séptico, condição em que os tecidos vitais são inadequadamente perfundidos com sangue, com deterioração progressiva da circulação e queda da pressão arterial, o que conduz inevitavelmente à morte, se não for tratada. Pelo fato de a inflamação progredir pelas reações em cascata mediadas pelo hospedeiro, uma vez que a resposta inflamatória tenha sido iniciada, contê-la torna-se cada vez mais difícil. Mesmo a eliminação das bactérias pode não afetar o desfecho.

Diagnóstico e monitoramento de infecções

O diagnóstico da infecção é baseado em achados clínicos, mas a investigação microbiológica é muitas vezes necessária para identificar o organismo responsável e informações sobre a resistência aos antibióticos podem ajudar como guias nos tratamentos. No entanto, há situações em que os sinais clínicos de infecção podem ser mascarados, por exemplo, em pacientes que estão imunodeprimidos. Nessas situações, marcadores da resposta de fase aguda e, em particular, a medição de proteína C-reativa (PCR), as concentrações podem ser úteis como marcadores independentes da presença de infecção ou inflamação e para monitorar a resposta ao tratamento.

Proteína C-reativa e marcadores de resposta de fase aguda

A aferição da taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) é uma das mais antigas formas de detectar a resposta de fase aguda. É ainda solicitada com frequência, mas tem limitações importantes, incluindo a sua resposta lenta e a falta de sensibilidade a pequenas mudanças na atividade da doença. Mensurações da viscosidade do plasma também têm sido utilizadas para monitorar a resposta de fase aguda, mas sofrem das mesmas limitações que a ESR.

A proteína C-reativa é produzida pelo fígado pela estimulação das citocinas inflamatórias IL-6, IL-1 e TNF α . Há um rápido aumento nas concentrações de PCR, com mudanças detectáveis tão rapidamente quanto 6 horas após o insulto inflamatório, com uma meia-vida de 19 horas. A proteína C-reativa é a proteína de fase aguda mais amplamente mensurada, com elevadas concentrações que ocorrem em infecções bacterianas e em inflamações. A concentração de PCR levantada é uma evidência inequívoca de uma resposta inflamatória. No entanto, as infecções virais não costumam causar uma elevação na PCR e nem fazer algumas doenças autoimunes, por exemplo LES e esclerodermia. Uma mínima inflamação provoca um aumento significativo na concentração de PCR, mas a maioria dos métodos analíticos não têm a sensibilidade para detectá-la. Há também variações acentuadas nos valores de referência citados, por exemplo, <0,1 mg/L, <1 mg / L e <10 mg / L. A concentração de PCR está relacionada com a extensão e a gravidade da inflamação, com concentrações de 10-40 mg/L, em que ocorrem inflamação branda, 40-200 mg/L, em inflamação aguda e infecções bacterianas, e >300 mg/L no trauma extenso e na sepsia grave. Em pacientes com infecções bacterianas, a aferição diária da PCR pode ser útil para monitorar a resposta ao tratamento. Antibioticoterapia adequada deve resultar na queda da PCR em aproximadamente 50% a cada 24 h. Se a queda da PCR é mais lenta do que isso, sugere-se que o protocolo de antibióticos possa não ser adequado. Os pacientes com respostas inflamatórias sistêmicas graves como, por exemplo, pacientes críticos, muitas vezes, têm a infecção e a resposta inflamatória no topo e; nessas situações, uma queda da PCR em até >20% em 24 h é consistente com um tratamento bem-sucedido da infecção, considerando que um aumento na PCR de > 20% em 24 h é consistente com uma nova infecção. Em doenças inflamatórias crônicas, por exemplo, artrite reumatoide, uma queda na concentração de PCR precede melhorias clínicas e radiológicas da doença.

Alguns laboratórios estão medindo a PCR utilizando ensaios com maior sensibilidade (0,1-5 mg/L, os chamados “PCR altamente sensíveis”), para serem utilizados como um marcador de inflamação crônica de baixo grau para prever o risco de doença cardíaca coronária e progressão de angina instável. A combinação de alta imprecisão analítica e alta variação biológica em baixas concentrações dificulta uma análise “one-off”, mas, se os sistemas de análise melhorarem, a PCR pode tornar-se mais amplamente aplicável para predição do risco de doença cardiovascular. As principais aplicações clínicas de dosagem da PCR estão apresentadas na [Tabela 30.35](#).

TABELA 30.35 Aplicações clínicas da mensuração da proteína C-reativa

Categoria da doença	
? Indisposto	A elevação na concentração de PCR é uma evidência inequívoca de inflamação. Concentrações normais de PCR não excluem inflamação significativa
Infecção bacteriana	As principais elevações são normalmente nas infecções bacterianas Útil para monitoramento da resposta ao tratamento com antibióticos
Infecções virais	Apenas pequenas elevações são observadas – a menos que haja complicação por uma infecção bacteriana secundária
Infecções fúngicas	Apenas pequenas elevações com infecções localizadas; grandes aumentos quando sistêmicas
Transplante	Concentrações elevadas relatadas durante episódios de rejeição do órgão, mas também em infecção Concentrações elevadas ajudam a distinguir infecções bacterianas de doença do enxerto- <i>versus</i> -hospedeiro (DECD) na medula óssea.
Estado de inflamação crônica	Concentrações elevadas em diversas condições inflamatórias, portanto seu diagnóstico é útil Útil no monitoramento da progressão e do tratamento da doença (RA particularmente) Útil na detecção de infecção intercorrente (particularmente LES)

A procalcitonina (PCT) é um peptídeo que sofre proteólise pós-traducional para calcitonina hormonal madura. Altas concentrações plasmáticas de PCT são observadas em pacientes com infecções bacterianas e fúngicas graves, mas também durante a resposta de fase aguda no pós-cirúrgico. Há um interesse considerável na possibilidade de se utilizar esta proteína como um marcador de sepse aguda, particularmente em neonatos, mas ainda não foi demonstrada clara superioridade a PCR.

TRANSPLANTE

O transplante de órgãos ou tecidos é um procedimento complexo comprometido em restaurar uma função danificada ou ausente ou em substituir um “tecido” perdido, removido ou ausente. Os transplantes podem ser autólogos (da mesma pessoa, p. ex., transplante de células-tronco após a quimioterapia), singênico (genética idêntica, i.e., a partir de um gêmeo) ou alogênico (de uma pessoa diferente). A [Tabela 30.36](#) mostra os principais tipos de transplantes realizado atualmente no Reino Unido e alguns dos requisitos aplicáveis a cada um deles (Informações gerais sobre os transplantes podem ser encontradas em: www.histocompatibilityandimmunogenetics.com).

TABELA 30.36 Transplantes de órgãos no Reino Unido, abril, 2011 – março, 2012

Órgão/tecido	Número no Reino Unido
Rim	2801
Coração/pulmão	321
Fígado	791
Pâncreas	249
Córnea	3520
Intestino	22
Transplante de células-tronco (preparadas do sangue periférico, cordão umbilical e medula óssea)	Não disponível

Obtido do NHS Blood and Transplant Activity Report 2011-2012; www.organdonation.nhs.uk

Problemas imunológicos no transplante incluem rejeição devido ao enxerto a ser reconhecido pelo sistema imune como estranho, doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (DECD) e infecção secundária à supressão imunológica necessária para evitar ou controlar a rejeição ou a DECD ([Quadro 30.4](#)). A questão-chave, no entanto, continua a ser a rejeição do enxerto. Isso pode acontecer por três mecanismos diferentes, apresentados na [Quadro 30.5](#). O risco de rejeição ou a DECD pode ser reduzido, correspondendo o doador e o receptor para o grupo de sangue ABO e o tipo de HLA. Isso é particularmente importante para transplantes renais e transplantes de célula-tronco. Uma complicação a longo prazo de modular o sistema imunológico para acomodar o tecido transplantado é um aumento do risco de malignidade.

QUADRO 30.4

Complicações imunológicas do transplante

- Rejeição:** controlados pela compatibilidade de HLA e do grupo sanguíneo e pela imunossupressão. Para o transplante de órgãos “sólidos”, pretende-se evitar que o sistema imune do receptor ataque o órgão transplantado. Com o transplante de células-tronco, o sistema imunológico do receptor terá sido destruído pelo condicionamento, reduzindo assim o risco de rejeição.
- Doença do Enxerto versus Hospedeiro (DECD):** é a principal causa da morbidade e mortalidade após o transplante de células-tronco. As células do sistema imune do doador atacam o receptor, particularmente pele, intestino e fígado. A gravidade depende do grau de compatibilidade do HLA, mas o risco é reduzido pela depleção das células T do preparo de células-tronco do doador antes da infusão. Algumas células T podem gerar um efeito enxerto *versus* leucemia (EvL), que pode ser benéfico.
- Infecções secundárias pela imunossupressão:** suprimir o sistema imune para prevenir rejeição ou DECD aumenta o risco de infecção. Infecções suspeitas devem ser tratadas prontamente com antibióticos de largo espectro e fármacos antivirais e antifúngicos. No transplante de células-tronco, o condicionamento causa profunda mielossupressão e as contagens celulares, particularmente de neutrófilos e plaquetas, são monitoradas de perto conforme ocorre a reconstituição do sistema imune pelas células-tronco do doador. Medidas adicionais para controle de infecções são usadas, incluindo cuidados de enfermagem ao paciente em um quarto isolado com ar filtrado e alimentos esterilizados até a contagem de neutrófilos ser $>0.5 \times 10^9$ células/L. Antibióticos profiláticos, antivirais e antifúngicos podem ser usados para minimizar o risco de infecções por organismos como o citomegalovírus (CMV), vírus do Epstein-Barr (EBV), adenovírus, *Candida* e *Aspergillus*.

Transplante de órgãos

Pacientes à espera de um transplante de órgão são registrados, assim como o seu tipo de HLA, em uma lista de espera. Conforme potenciais doadores ficam disponíveis, os seus tipos de HLA são comparados com os dos pacientes na lista de espera. Potenciais pareamentos doadores-receptores precisam ser mais investigados através de um teste específico da reatividade do soro do receptor contra o do doador. Isso é particularmente para verificar se o receptor tem quaisquer anticorpos pré-formados para o doador, que poderiam causar rejeição hiperaguda. Os doentes transplantados geralmente precisam de imunossupressão a longo prazo para evitar a rejeição do enxerto; os imunossupressores mais comuns com os seus modos de ação são apresentados na [Tabela 30.37](#).

TABELA 30.37 Principais fármacos imunossupressores e suas ações

Fármaco	Ação	Comentários
Ciclosporina A	Inibe ativação de células T	Nefrotóxico, então minimizar o uso no transplante renal Monitorar concentração sérica
Tacrolimus (FK506)	Inibe ativação de células T	Nefrotóxico, então minimizar o uso no transplante renal Monitorar concentração sérica
Sirolimus (rapamicina)	Inibe a proliferação celular por bloquear o ciclo celular	
Esteroides	Supressão da expressão de genes inflamatórios, p.ex., citocinas	
Azatioprina	Análogo da purina que inibe a proliferação celular	
Micofenolato mofetil (MMF)	Inibe a proliferação por ter como alvo a desidrogenase da inosina monofosfato	

Transplante de células-tronco

O transplante consiste na repopulação da medula óssea para resgatar e restaurar uma ablação do sistema imune, como resultado de uma elevada dose de quimioterapia ou radioterapia ou para o tratamento de doenças genéticas. As células-tronco são células indiferenciadas capazes de autorrenovação e diferenciação em células mais especializadas. Elas podem ser coletadas para transplante de sangue do cordão umbilical ou da medula óssea, mas são mais comumente obtidas do sangue periférico (Tabela 30.38). A relativa facilidade com que as células-tronco podem ser recolhidas a partir do sangue periférico e armazenadas de forma segura fez o transplante autólogo (do próprio paciente) de células-tronco de sangue periférico (CTP) um tratamento comum de “resgate” após quimioterapia de alta dose, por exemplo, para o câncer. Transplantes alogênicos (a partir de um doador) de células-tronco podem ser necessários para tratar doenças malignas hematológicas, por exemplo, leucemias, e distúrbios de medula óssea, tais como talassemias, anemia aplástica e imunodeficiência combinada grave.

TABELA 30.38 Fontes de células-tronco

Fonte de células-tronco	Cordão umbilical	Sangue periférico	Medula óssea
Preparação	Nenhuma	GCSF é usado para mobilizar células-tronco da medula óssea para o sangue – pequeno risco de malignidade	Nenhuma
Coleta	Indolor; iria ser descartada de outra forma	Desconforto mínimo; sem permanência hospitalar ou anestesia	Coleta dolorosa Requer admissão hospitalar Anestesia geral
Armazenamento	Pode ser estocada e está prontamente disponível quando requerida	Coleta no dia do transplante, requerendo coordenação do processo	Coleta no dia do transplante, requerendo coordenação do processo
Rendimento (células CD34+/kg)	Aproximadamente $0.5-1 \times 10^6$	Aproximadamente 7×10^6	Aproximadamente $2-3 \times 10^8$
Função	Não confere imunidade, por ser um sistema imunológico naíve – redução no risco de DECH, mas ausência de EVL	Pode conferir imunidade	Pode conferir imunidade

GCSF, fator estimulante de colônias granulocitárias; DECH, doença do enxerto contra o hospedeiro; EVL, enxerto *versus* leucemia

Há registros de pessoas dispostas a serem doadoras de medula óssea ou de células-tronco, que contêm detalhes de seus tipos de HLA. Quando um paciente necessita de um transplante de células-tronco hematopoiéticas (e um membro da família adequado não está disponível), o seu tipo de HLA é usado para pesquisar bancos de dados de doadores para tentar encontrar uma correspondência adequada. Se um doador é identificado, o seu tipo HLA é duplamente checado e o potencial de compatibilidade do receptor é cruzado com o do potencial doador. O transplante envolve tipicamente o “condicionamento” com a quimioterapia ou radioterapia para erradicar a doença (dependendo da razão para o transplante) e a funcionalidade da medula óssea do receptor. As células-tronco do doador são infundidas como uma transfusão de sangue; elas, “em casa” na medula óssea, começam a desenvolver e a multiplicar. Os pacientes são imunossuprimidos para evitar a rejeição e o DECD. As principais complicações imunológicas do CTP são mostradas no Quadro 30.5.

QUADRO 30.5

Tipos de rejeição

- **Rejeição hiperaguda:** esta é causada por o receptor ter anticorpos pré-formados para as células do doador. Esta pode ser devido a uma transfusão de sangue prévia, múltiplas gestações ou transplantes e os anticorpos podem ser relacionados ao tipo sanguíneo ou aos antígenos HLA. Os anticorpos ligam-se aos seus alvos antigênicos nos vasos sanguíneos do enxerto conforme o mesmo é perfundido pelo sangue do receptor. Isso ativa a cascata do complemento, danifica os vasos sanguíneos, ativa as plaquetas e causa obstrução da microcirculação do enxerto, resultando na falência do enxerto em questão de minutos a horas. O risco pode ser minimizado através da tipagem do HLA e de prova cruzada pré-transplante.

- **Rejeição aguda:** é causada por células T do receptor que reconhecem o antígeno do doador apresentados por células apresentadoras de antígenos nos linfonodos de drenagem do enxerto. As células T atacam o enxerto, resultando em sua falência dentro de dias-semanas. A produção de anticorpos antidoador pode também ser uma consequência deste processo, compondo o dano por uma resposta mediada por anticorpos. Uma tipagem compatível de HLA minimiza o risco de rejeição aguda, mas a supressão da imunidade foca em sua prevenção.
- **Rejeição crônica:** a causa é pouco entendida, mas há uma oclusão gradual (de meses a anos) dos vasos sanguíneos, resultando em uma necrose local do tecido e, por fim, na rejeição do enxerto. Acredita-se que contribuam mecanismos tanto celulares quanto por anticorpos.

CONCLUSÃO

O sistema imunológico é complexo e as doenças associadas às anomalias do sistema imunológico podem afetar quase todas as partes do corpo. Os sintomas comuns envolvidos com o sistema imunológico são demonstrados na [Tabela 30.39](#), em conjunto com as investigações apropriadas e doenças relevantes. A lista não é exaustiva, mas abrange as investigações imunológicas mais importantes.

TABELA 30.39 Características clínicas e métodos investigativos nas doenças imunológicas

Órgão ou característica clínica	Método(s) investigativo(s)	Doença, processo patológico ou comentários
Infecções recorrentes	Imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM)	Deficiência imune primária, p. ex., imunodeficiência variável comum (CVID)
	CRP	Deficiência imune secundária, p. ex., câncer de células B (+ BJP para urina)
	Complemento (CH50)	Suporte para diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento
Fígado	α 1-antitripsina	Deficiência de complemento – infecção por neisserias, meningite
	Anticorpos antinucleares	Deficiência de α ₁ -antitripsina (especialmente em neonatos)
	Anticorpos para musculatura lisa	Hepatite autoimune
	Anticorpos mitocondriais	Hepatite autoimune
Rim	Anticorpos antinucleares	Cirrose biliar primária (variante M2, concentração de IGM geralmente aumentada)
	Anticorpos citoplasmáticos antinucleares	Lúpus eritematoso sistêmico
	Anticorpos para membrana basal glomerular	Vasculite
	Imunoglobulinas séricas e eletroforese do soro e da urina	Síndrome de Goodpasture (doença GBM)
	Crioglobulinas	Câncer de células B (com dano renal devido ao amiloide AL, formação de placas etc.)
Sistema respiratório	C3 e C4	Depósitos de imunocomplexos nos rins causando desordens renais
	IgE total e específico	Depósitos de imunocomplexos e nefrites (LES, crioproteínas etc.)
	Anticorpos citoplasmáticos antinucleares	Alergia
	Anticorpos GBM	Vasculite
Anafilaxia	α 1-antitripsina	Síndrome de Goodpasture (doença GBM)
	Triptase sérica	DPOC
	IgE total e específico	Hipersensibilidade do tipo I
Pele	Inibidores de esterase C1, C3 e C4	Alergia
	Anticorpos para membrana basal da pele e matriz intercelular	Angioedema hereditário
	Crioglobulinas (com estudo de paraproteínas séricas e urinárias)	Pênfigo e penfigoide
	Inibidores de esterase C1, C3 e C4	Deposição de crioproteínas na pele por causa de sua precipitação no frio
Intestino	Anticorpos antinucleares	Depósito de imunocomplexos na pele causando vasculite
	IgE total e específico	Angioedema hereditário
	IgE total e específico	Urticária
	Inibidores de esterase C1, C3 e C4	LES
	Imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM)	Esclerose sistêmica
Dor óssea e nas articulações	Anticorpos endomisiais (ou anticorpos para transglutaminase tecidual)	Alergia
	Estudos de paraproteínas séricas e urinárias	Alergia a comida
	Fator reumatoide	Angioedema hereditário
	Anticorpos antipeptídeos cíclicos citrulinados (CCP)	Imunodeficiência
		Doença celíaca
		Mieloma
		Artrite reumatoide (PCR para monitoramento)
		Preditor precoce da artrite reumatoide

	Anticorpos antinucleares	LES
Tireoide	Anticorpos antiperoxidase da tireoide	Presente no hipotireoidismo autoimune
	Anticorpos para receptor de TSH	Presente em doença de Graves
Pâncreas	Anticorpos para descarboxilase do ácido glutâmico	Presente em diabetes do tipo I
	Anticorpos para células das ilhotas	Presente em diabetes do tipo I
Anemia	Estudos de paraproteínas do soro e da urina	Mieloma
	Anticorpos endomisiais (ou anticorpos para transglutaminase tecidual)	Doença celíaca
	Anticorpos para células parietais gástricas e anticorpos para o fator intrínseco	Anemia perniciosa

Leitura complementar

Os textos a seguir oferecem boas contribuições para áreas mais especializadas da imunologia.

Dimopoulos M, Kyle R, Fermand J-P et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011;117:4701–5.

Gahrton G, Durie BGM, Samsom DM, editors. *Multiple myeloma and related disorders*. London: Arnold; 2004.

Gompels MM, Lock RJ, Abinum M et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379–94.

Graziani M, Merlini G, Petrini C. Guidelines for the analysis of Bence Jones protein. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:338–46.

International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161–78.

Keren DF. *Protein electrophoresis in clinical diagnosis*. London: Arnold; 2003.

Milford Ward A, Sheldon J, Rowbottom A et al. editors. *PRU handbook of clinical immunochemistry*. 9th ed. Sheffield: PRU Publishing; 2007.

Milford Ward A, Sheldon J, Wild DG, editors. *PRU handbook of autoimmunity*. 10th ed. Sheffield: PRU Publishing; 2007.

Morgan BP. Complement. In: Collier L, Balows A, Sussman M, editors. *10th ed. Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*, vol. 3. London: Hodder Arnold; 2004. p. 1–23.

Mygind N, Dahl R, Pedersen S et al. editors. *Essential allergy*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1996.

Peakman M, Vergani D. *Basic and clinical immunology*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008.

Um excelente livro texto de imunologia para formar a base do leitor.

Rich R, Fleisher TA, Shearer WT et al. editors. *Clinical immunology: principles and practice*. In: 3rd ed. London: Mosby; 2008.

Uma contribuição abrangente para um leitor em nível de pós-graduação.

Rose NR, Mackay IR. *The autoimmune diseases*. London: Academic Press; 1998.

Spickett G. *Oxford handbook of clinical immunology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.

Uma referência rápida atualizada.

APÊNDICE 30.1: INVESTIGAÇÃO IMUNOLÓGICA

Ensaio quantitativo deve ser calibrado em relação às referências internacionais disponíveis; ser sensíveis, específicos, precisos e, quando disponíveis, validados para um adequado desempenho na segurança da qualidade externa (QA). É importante mencionar esses fatores, porque há uma tendência em substituir as mensurações de imunoglobulinas e do complemento de analisadores de imunoensaio dedicados para analisadores de química clínica e não podemos comprometer nossa capacidade de detectar deficiências imunológicas ou a qualidade geral dos ensaios por perder precisão e sensibilidade. É uma preocupação também lembrar que os bebês e as crianças são um grupo de pacientes frequentemente investigados para deficiências imunológicas e guardar o restante das amostras coletadas deles para uma análise posterior pode ser muito útil.

Quantificação da concentração total de imunoglobulinas

Métodos para a quantificação de concentrações séricas de IgG, IgA e IgM estão prontamente disponíveis. A quantificação da concentração de imunoglobulinas no sangue deve ser acompanhada por eletroforese de proteínas séricas e, em adultos, por eletroforese de proteínas na urina.

Há uma variação marcante nas concentrações de imunoglobulinas com a idade e os resultados devem ser interpretados com intervalos de referência adequados com a idade e com o potencial impacto de transfusão de hemoderivados, IgG materna e prematuridade.

Subclasses de IgG

As subclasses IgG1 e IgG3 amadurecem primeiro, ao passo que as concentrações de IgG2 e IgG4 amadurecem mais lentamente. Há um debate considerável entre os imunologistas sobre o valor da mensuração das subclasses de IgG. É provável que muitas requisições de subclasses de IgG sejam de valor insignificante; por exemplo, um paciente com um baixo IgG sérico total terá concentrações baixas de subclasses de IgG. Pode haver um pequeno número de pacientes em que as medições da subclasse podem ser úteis, mas, cada vez mais, as respostas de anticorpos específicos quantitativos estão sendo utilizadas.

Quantificação de uma resposta específica de anticorpo

Estes ensaios quantificam a IgG antígeno-específica. Idealmente, cada indivíduo deve ser vacinado contra o tétano e deve ter concentrações de IgG mensuráveis para ele. Existem ensaios para a IgG de *Haemophilus influenza B*, *Pneumococcus* e tétano, mas os ensaios podem ser variáveis e programas externos de QA mostram marcante variabilidade em suas performances. Análise de amostras pré e pós-vacinação ajudam a limitar o efeito da variabilidade entre os ensaios. Pacientes com baixa concentração de anticorpo específico devem ser revacinados e as concentrações, novamente verificadas de 4-6 semanas mais tarde. Infelizmente, a produção e a concentração de anticorpos não são necessariamente bem correlacionadas com a proteção imunológica; dessa forma, a interpretação dos resultados necessita de um cuidado especial.

Quantificação de IgE

Ensaio confiáveis para IgE estão se tornando cada vez mais disponíveis em analisadores de imunoensaio. É interessante notar que, na investigação da deficiência imunológica (p. ex., síndrome de hiper IgE), os imunologistas agora tendem a olhar para as concentrações aumentadas de IgE (em muitos milhares de kU/L), em vez de para as baixas concentrações.

Complemento

É possível quantificar todos os componentes do complemento, mas apenas os ensaios para C3 e C4 estão prontamente disponíveis. As concentrações de outras proteínas, por exemplo, o inibidor de C1 esterase, podem ser facilmente mensuradas, mas tendem a ser apenas disponíveis em centros especializados. Os ensaios funcionais também são vitais para a investigação de deficiências imunológicas; estes são variações dos ensaios de complementos hemolíticos (para as vias clássica e alternativa).

Listagem do número de células

A contagem total e a contagem diferencial de células brancas são investigações vitais que incluirão a contagem total de linfócitos e de neutrófilos, mas que não poderão, por exemplo, distinguir linfócitos do tipo T dos linfócitos do tipo B. Os vários tipos de glóbulos brancos podem ser definidos utilizando a citometria de fluxo que avalia o tamanho e a granularidade das células e a ligação de anticorpos conjugados na superfície de marcadores. Os ensaios são feitos geralmente pelos departamentos de imunologia ou hematologia. A [Tabela 30.3](#) mostra os antígenos CD mais comuns, muitos dos quais são utilizados na investigação de suspeitas de imunodeficiências. Intervalos de referência estão relacionados à idade e os resultados são apresentados como porcentagens ou como números absolutos.

Ensaio funcionais

Existem deficiências imunológicas em que os vários tipos de células estão presentes, mas não têm nenhuma capacidade funcional. Os ensaios de função linfocitária são laboriosos, complexos e baseiam-se tipicamente na proliferação de células após estimulação com mitógenos, antígenos ou estimulação por receptores específicos. Esses ensaios são frequentemente feitos em 3-5 dias, por isso há necessidade de um planejamento cuidadoso; a interpretação dos resultados necessita de grande perícia, por isso são apenas feitos em centros especializados.

Teste de função neutrofílica

Testes de função neutrofílica também são complexos e, como os testes da função dos linfócitos, as células precisam estar vivas para eles funcionarem. A análise mais comum é a detecção da explosão oxidativa de neutrófilos, quer através de um ensaio de citometria de fluxo (usando di-hidrorodamina) quer olhando para neutrófilos sob o microscópio, depois de terem sido incubados com o corante redox nitroblue tetrazólio.

Autoanticorpos

Os problemas analíticos com o teste de autoanticorpos são muitos e incluem a origem, o tipo e a preparação do antígeno, o método utilizado e variação entre os anticorpos de cada paciente. A sorologia autoimune, em comparação com a bioquímica clínica geral, é pouco padronizada e composta por um grande número de empresas produzindo kits de reagentes para uso nos testes. Esquemas externos de garantia de qualidade estão presentes, mas eles podem representar uma leitura assustadora a um cientista de laboratório.

Doença metabólica óssea

Timothy Cundy • Ian R. Reid • Andrew Grey

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

BIOLOGIA ÓSSEA

Anatomia do osso
Proteínas da matriz óssea
Componentes celulares do osso
Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

OSTEOPOROSE

Causas da osteoporose
Investigação e diagnóstico
Tratamento
Respostas bioquímicas aos tratamentos

OSTEOMALACIA

Osteomalacia calciopênica
Osteomalacia hipofosfatêmica
Osteomalacia e acidose
Defeito na função osteoblástica e osteomalacia

DOENÇA RENAL CRÔNICA – DISTÚRPIO MINERAL E ÓSSEO

Etiologia
Características clínicas
Investigações
Tratamento
Doença óssea após transplante renal

DOENÇA ÓSSEA NO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

Características clínicas, bioquímicas e histológicas
Tratamento

DOENÇA DE PAGET DO OSSO

Epidemiologia
Etiologia
História Natural
Patologia
Características clínicas
Investigações
Respostas ao tratamento

REMODELAÇÃO E DOENÇA ÓSSEA EM CRIANÇAS

DOENÇAS ÓSSEAS GENÉTICAS

Osteogênese imperfeita

Massa óssea alta

Outros distúrbios

CONCLUSÃO

APÊNDICES

BIOLOGIA ÓSSEA

A principal função do esqueleto é estrutural: manter a forma do corpo, proporcionar proteção para os órgãos internos e, junto do sistema neuromuscular, tornar possível a locomoção. Ele possui também um importante papel secundário na homeostasia mineral, funcionando como um reservatório particularmente para os íons de cálcio. As doenças metabólicas ósseas podem afetar ambas as funções.

Anatomia do osso

Macroscópica

O anatomista classifica os ossos como sendo chatos (p. ex. crânio, escápula, mandíbula, ílio) ou longos (p. ex. os ossos dos membros). Os ossos chatos resultam de ossificação intramembranosa; os ossos longos resultam predominantemente da ossificação endocondral. Um osso longo consiste de uma haste (diáfise) ampliando-se em cada extremidade em epífises. A zona transicional entre as diáfises e as epífises é chamada de metáfise. Ao seccionar um osso longo, dois padrões de organização do tecido ósseo são encontrados. Os elementos ósseos podem ficar muito próximos sem interferir nos espaços medulares para formar os ossos compactos ou corticais, ou podem formar uma malha entrelaçada de trabéculas referentes ao osso esponjoso ou trabecular. A diáfise do osso longo consiste principalmente de osso cortical, enquanto que a metáfise e a epífise possuem uma grande quantidade de osso trabecular encerrado em um envelope cortical. Cerca de 80% do peso do esqueleto de um humano adulto consiste de osso cortical. No entanto, a relação superfície-volume do osso trabecular é muito maior do que a do osso cortical e é metabolicamente muito mais ativa.

Microscópico

Ao nível microscópico, o osso é constituído de matriz (~35% em volume), mineral (60%) e células (<5%). A matriz é predominantemente fibras de colágeno tipo I, geralmente organizadas em camadas dentro das quais as fibras são paralelas umas às outras. No osso adulto, a orientação da fibra varia de uma camada para a outra e isto é conhecido como osso lamelar. Se depositado ao longo de uma superfície plana, a lamela ficará paralela à superfície, porém no osso cortical elas são concêntricamente orientadas ao redor de um vaso sanguíneo central para formar o sistema de canais Haversianos. Quando a formação do osso é rápida (p. ex. durante o crescimento ou a consolidação de fratura), fibras de colágeno podem se estabelecer com uma orientação mais aleatória, produzindo tecido ósseo.

A fase mineral do osso é a hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Esta forma cristais em forma de fuso, que são encontrados em associação ao colágeno e à substância fundamental. Sua orientação é geralmente paralela àquela das fibras colágenas.

Existem dois tipos gerais de células no osso: os osteoblastos e os osteoclastos. Ambos são encontrados na superfície óssea em locais de remodelagem ativa. Os osteoblastos são também conhecidos por serem os precursores de dois tipos de células que estão mais amplamente espalhadas: células de revestimento do osso, que são encontradas em superfícies ósseas inativas, e osteócitos, que são encontrados em lacunas espalhadas pelo osso. Supõe-se que eles são conhecidos osteoblastos que foram engolidos pelo osso que formaram. Eles possuem processos celulares longos, que estão em contato com processos semelhantes que derivam de outros osteócitos ou com os das células de revestimento do osso. Os processos celulares estão situados em uma rede de interligação de canalículos que se estende por todo o tecido ósseo. As células de revestimento ósseo e os osteócitos delimitam um espaço de líquido extracelular (LEC) que está em contato com a superfície óssea. Esse espaço possui um volume de 1-1,5L e uma área de superfície de milhares de metros quadrados. Esse é o local de troca de mineral entre o LEC e o osso. O tamanho e a natureza dessa troca são desconhecidos, porém o líquido contido nesse espaço, o LEC ósseo, possui uma concentração de cálcio ionizado de apenas 0,5mmol/L – menos que a metade do encontrado no LEC de outros lugares.

Proteínas da matriz óssea

Colágeno

Quase 90% da proteína na matriz óssea é colágeno do tipo I, que é sintetizado pelos osteoblastos. O colágeno é uma grande molécula (MW >300.000 Da) com uma estrutura helicoidal trimérica. O colágeno tipo I é inicialmente sintetizado no retículo endoplasmático rugoso (RER) como uma molécula precursora (procolágeno tipo I) que combina duas cadeias de peptídeos *pro α 1(I)* e uma *pro α 2(I)* (codificadas por *COL1A1* e *COL1A2*, respectivamente) em uma tripla hélice. A *pro α 1* e a *pro α 2* possuem estruturas similares a um núcleo em tripla hélice com domínio de 1014 aminoácidos, compostos por uma repetição ininterrupta de tripeptídeos Gly-X-Y, em que Gly é glicina e X e Y são geralmente prolina e lisina, ladeados por peptídeos em ambas extremidades N- e C-terminais. Durante e após a tradução, as três cadeias sofrem extensa modificação. A prolil-4-hidroxilase converte praticamente todos os resíduos de prolina na posição Y em 4-hidroxiprolina, uma alteração que é essencial para a estabilidade térmica do trímico montado. Na ausência dessa modificação, o trímico desnatura (isto é, as cadeias individuais da tripla hélice estável se desdobram, a cerca de 27°C, enquanto que, com a total hidroxilação, a temperatura de desnaturação é de cerca de 42°C). Alguns resíduos de lisina na posição Y dentro do domínio da tripla hélice são hidroxilados pela enzima lisilhidroxilase-1 e grupos glicose e galactose são adicionados por glicosiltransferases (Fig. 31.1). A hidroxilação desses resíduos da tripla hélice é parte da via para formação de complexas ligações intermoleculares estáveis que proporcionam a resistência à tração dos tecidos. A maioria dessas modificações são completadas durante a tradução e ocorrem nas cadeias individuais. Se ocorre um atraso na dobra da tripla hélice, o processo pode continuar e as propriedades físicas das cadeias e das moléculas são alteradas e contribuem para o fenótipo de osteogênese imperfeita.

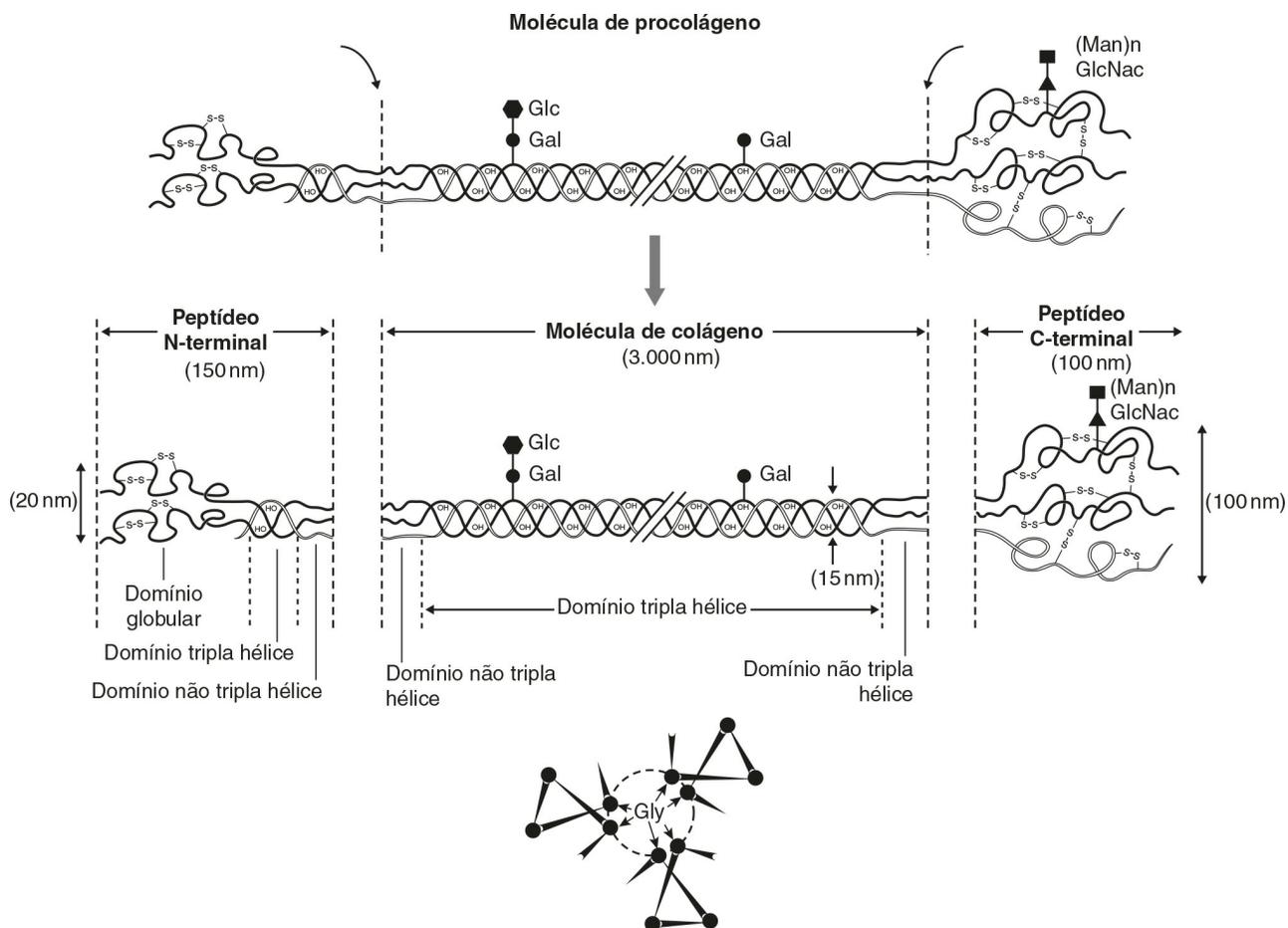


FIGURA 31.1 ■ Síntese do colágeno tipo I. Painel superior: representação esquemática da estrutura da molécula de procolágeno, mostrando a clivagem dos peptídeos amino e carboxi terminal. Glc, glicose; Gal, galactose; Man, manose; GlcNac, N-acetilglucosamina. Painel inferior: vista ao longo do eixo da estrutura em tripla hélice do colágeno, sendo todo terceiro aminoácido um resíduo de glicina que compõe o círculo interno.

As três cadeias que formam o trímico [*pro α 1(I)*₂*pro α 2(I)*] interagem com regiões do propeptídeo carboxiterminal de cada cadeia. O comprimento total da cadeia deve ser mantido em um estado desdobrado enquanto os propeptídeos carboxiterminais dobram-se, associam-se e começam o processo de formação da tripla hélice. A propagação da tripla hélice do colágeno requer inúmeras enzimas e chaperonas moleculares para garantir dobras e trimerizações corretas. Essas incluem peptidil disulfídio isomerase (PDI), que também forma parte do complexo prolil-4-hidroxilase, e é provável que envolva a prolil peptidil cis-trans isomerase B (também conhecida como ciclofilin B). Essa proteína pode agir sozinha, para auxiliar no dobramento ao redor dos resíduos prolil, tais como aqueles no peptídeo carboxiterminal adjacentes aos resíduos de cisteína, e

como parte de um complexo que inclui duas proteínas adicionais, proteína associada à cartilagem e prolil 3-hidroxilase, para modificar certas prolinas na tripla hélice. A função desse último processo não está totalmente elucidada, porém, quando o complexo está ausente, a propagação da tripla hélice é alterada e a modificação nas cadeias aumenta.

As pontes dissulfeto entre as regiões carboxiterminais das cadeias agem para proteger as três cadeias no trímero, em um processo que requer a proteína-dissulfeto isomerase. Resíduos de lisina fora do grande domínio da tripla hélice do colágeno tipo I, necessários para a formação de ligações intermoleculares maduras, são hidroxilados pela lisil hidroxilase-2. Essas modificações complexas, que são necessárias para um dobramento correto, assegurando a estabilidade termal da tripla hélice e a formação das ligações entre as moléculas de colágeno uma vez que são secretadas na matriz celular, precisam ocorrer em uma sequência tanto de ordem quanto de tempo, e várias proteínas chaperonas, incluindo a HSP47 e a FKBP65, ajudam a regular esse processo. Trímeros procolágeno são transportados via rede de Golgi e empacotados em organelas ligadas à membrana onde a agregação lateral, fase inicial da formação da fibrila, ocorre. Quando as secreções ocorrem, as moléculas de procolágeno são transformadas em moléculas maduras de colágeno do tipo I pela clivagem proteolítica dos peptídeos N- e C-terminal (pelas enzimas ADAMTS-2 (uma desintegrina e metaloprotease com trombospondina 2) e BMP1 (proteína morfogenética óssea 1), respectivamente). Finalmente, os trímeros são montados em fibrilas e fibras de colágeno e ancorados nas posições por ligações intermoleculares lisina-derivadas em um processo que se inicia pela modificação de resíduos específicos pela lisil oxidase. Essas ligações cruzadas são inicialmente redutíveis, porém, assim que a maturação do tecido progride, elas são convertidas em compostos não redutíveis incluindo hidroxilisilpiridinolina (derivada de três resíduos de hidroxilisina) e a menos abundante lisilpiridíolina (derivada de dois resíduos de hidroxilisina e um resíduo de lisina). Esta última (também conhecida como deoxipiridinolina) está presente no corpo quase exclusivamente no tecido ósseo e na dentina, onde corresponde a 21% do total das ligações cruzadas maduras.

Proteínas não colágenas

As proteínas não colágenas do osso (proteoglicanos, proteínas glicosiladas, glicoproteínas contendo sequência de aminoácidos RGD (arg-gly-asp) e proteínas γ -carboxiladas) representam apenas 10–15% da massa proteica do osso, mas, por causa de seu diminuto tamanho, são tão comuns, em uma base molar, quanto o colágeno no osso. A maioria é sintetizada pelos osteoblastos, porém algumas são produzidas em outros locais do corpo e chegam ao osso por meio da circulação. Esse segundo tipo de proteínas, que inclui a albumina e o fator de crescimento derivado de plaquetas, é geralmente carregado negativamente e forma ligações com a hidroxiapatita. As proteínas mais abundantes, não colágenas e derivadas do osso, são as osteocalcinas, também conhecidas como proteínas-Gla ósseas, e as osteonectinas, ambas com grande afinidade ao mineral ósseo.

A **osteocalcina** é sintetizada pelos osteoblastos como um precursor de 75-aminoácidos conhecido como pro-osteocalcina. O peptídeo amino-terminal inclui um local de reconhecimento de substrato para a enzima γ -carboxilase vitamina K-dependente que γ -carboxila três resíduos de ácido glutâmico (17, 21 e 24) na região central da molécula de osteocalcina; em seguida o pro-peptídeo amino-terminal é clivado, restando uma molécula de osteocalcina de 49 resíduos. Os resíduos de ácido γ -carboxiglutâmico apresentam forte ligação ao cálcio e permitem que a molécula se ligue à hidroxiapatita. O processo de γ -carboxilação parece ficar prejudicado em idosos.

O papel fisiológico da osteocalcina é incerto, mas provavelmente contribui na regulação da remodelação óssea, já que a deleção do gene de osteocalcina em camundongos leva ao aumento da densidade óssea. Sua síntese é regulada pelos 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$, calcitriol) e cortisol, e é incorporada na matriz óssea, sendo especialmente abundante no osso cortical.

Recentemente, sua forma não carboxilada tem sido implicada na regulação do metabolismo intermediário, incluindo massa gorda, tolerância à glicose e secreção de insulina. A relevância para a fisiologia humana desses achados em camundongos geneticamente modificados resta ser determinada.

Outras proteínas ósseas

Diversos proteoglicanos, macromoléculas que contém cadeias laterais de ácido polissacarídeo, estão presentes no osso. Nos estágios iniciais da formação óssea, o versican, um proteoglicano dermatan sulfato, e o glicosaminoglicano hialuronan, estão presentes e podem atuar para delinear áreas que são destinadas a tornarem-se osso. Subsequentemente, dois proteoglicanos de sulfato de condroitina, a decorina e o biglicano, são expressos e podem influenciar na proliferação celular e na diferenciação do osso recentemente formado. Fibrinmodulin, osteoglicin e osteoaderin são outros proteoglicanos expressos na matriz óssea, porém suas funções estão muito menos caracterizadas.

A maioria dos proteoglicanos presentes no osso é fosfatase alcalina (ALP), que é altamente expressada na superfície celular dos osteoblastos, e osteonectina, uma glicoproteína fosforilada que também está presente em diversos tecidos que sofrem

remodelação rápida. No osso, a osteonectina pode regular tanto a atividade celular quanto a matriz de mineralização.

Ao menos oito glicoproteínas não colágenas expressadas no osso contêm o tripeptídeo arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) como sequência de ligação celular (Tabela 31.1). Algumas são específicas para o osso (p. ex., sialoproteína óssea), porém a maioria é mais onipresentemente expressa (p. ex., fibronectina, osteopontina, trombospondina, vitronectina). Embora o papel (o ou os papéis) de cada proteína individualmente na fisiologia do esqueleto seja incerto, é muito provável que elas sirvam coletivamente para promover a fixação das células ósseas na matriz óssea (e talvez, assim, regular sua função). Os componentes das interações da matriz celular são claramente dependentes do estágio de maturação do osso remodelado. Três proteínas não colágenas da matriz, a proteína Gla da matriz, a proteína S e a osteocalcina (proteína Gla do osso), são submetidas a uma γ -carboxilação durante a pós-tradução γ , em um processo que aumenta a ligação ao cálcio. Essas proteínas podem funcionar fisiologicamente como inibidores do depósito de minerais.

TABELA 31.1 Principais glicoproteínas que contêm arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) como forma de adesão celular no tecido ósseo

Proteína	Função proposta
Trombospondina	Adesão celular, ligação de heparina, colágenos, trombina, fibrinogênio, plasminogênio
Fibronectina	Ligação de células, colágeno, fibrina, heparina, gelatina
Vitronectina	Adesão celular, ligação de colágeno e plasminogênio
Fibrilina	Regulação da formação de fibra elástica
Osteopontina	Ligação de células, inibe a mineralização, regula a proliferação celular e a reparação tecidual
Sialoproteína óssea	Ligação de células, pode inibir a mineralização
BAG-75	Ligação de cálcio, adesão celular(?)
Fosfoproteína da matriz dentinária 1	Derivada de osteócito, regula a maturação dos osteócitos e da produção de FGF23

Componentes celulares do osso

Osteoblastos

Os osteoblastos são as células responsáveis pela síntese e manutenção da matriz óssea. Eles são derivados de células progenitoras mesenquimais pluripotentes que também dão origem a adipócitos, condrócitos e miócitos. A expressão de fatores de transcrição *cbfal* e *osterix* é fundamental para perpetrar a linhagem de osteoblastos, enquanto que a expressão do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma- γ (PPAR- γ) favorece a diferenciação de osteoblastos em adipócitos.

Um evento chave na proliferação dos osteoblastos, e talvez na sua sobrevivência, é a sinalização através da via wnt- β -catenina-proteína 5 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP5). Nesse sistema, proteínas wnt secretadas ligam-se ao LRP5 na superfície celular e o ativam, o que por sua vez ativa uma série de eventos intracelulares que resultam na translocação da β -catenina citoplasmática para o núcleo, onde ela ativa a transcrição de genes críticos para o crescimento e o funcionamento de osteoblastos. A via é ainda regulada por proteínas secretadas que inibem a ativação de LRP5 wnt-induzida, como sclerostin, Dickkopf (DKK) e *frizzled*. Desse modo, humanos portadores de mutações nos componentes dessa via de sinalização, que diminuem a translocação nuclear de β -catenina, apresentam diminuição na massa óssea e fraturas como resultado de formação óssea comprometida (p. ex. mutações em *WNT1* e principalmente em *LRP5*), enquanto que a ativação da via constitutiva (p. ex. mutações em *LRP5* afetando um domínio extracelular específico ou mutações em *SOST*) aumenta a massa óssea. Outros membros da família LRP são também importantes na fisiologia óssea. Mutações afetando uma região específica no domínio extracelular de LRP4 resultam no comprometimento da habilidade do sclerostin de inibir a formação óssea, ocasionando aumento da massa óssea (esclerosteose tipo 2).

Osteoblastos maduros são metabolicamente muito ativos e intimamente envolvidos na formação óssea. Eles sintetizam muitas das proteínas da matriz óssea citadas anteriormente. Eles possuem altos níveis de atividade de fosfatase alcalina (ALP) associados às suas membranas celulares. Essa enzima é necessária para que a mineralização normal do osso possa ocorrer. Os osteoblastos expressam receptores para o hormônio da paratireoide e para $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, bem como para uma série de citocinas, fatores de crescimento e hormônios sexuais. Os osteoblastos também desempenham um papel chave na regulação da reabsorção óssea pelos osteoclastos, garantindo que os componentes da remodelação, da formação e da reabsorção óssea estejam ligados. Um mecanismo crítico pelo qual os osteoblastos regulam a reabsorção óssea é através do sistema RANK-RANKL-OPG (veja a seguir).

Osteócitos

Os osteócitos e as células de revestimento ósseo são osteoblastos terminalmente diferenciados derivados de osteoblastos maduros que já não estão envolvidos na formação óssea ativa e que ficaram aprisionados dentro dos canalículos da matriz

óssea que eles produziram. Esse processo de osteocitogênese é provavelmente ativo, requerendo a clivagem de proteínas de matriz: mutações nas metaloproteinases *MT1-MMP* levam a osteócitos com processos dendríticos curtos e em menor quantidade. Conforme a osteocitogênese ocorre, o osteoblasto muda de uma célula cuboide para a morfologia típica do osteócito, caracterizada pela aparência estrelada e por inúmeras projeções citoplasmáticas que permitem que a célula se comunique com células da superfície óssea e com outros osteócitos vivendo no interior do osso adjacente. Simultaneamente, a assinatura genética da célula passa daquela típica de um osteoblasto para uma que reflete um osteócito maduro, em particular a expressão de *DMP1*, *SOST* e *FGF23*. Os osteócitos desempenham um papel chave na regulação da remodelação óssea. Em locais com microfissuras esqueléticas, os osteócitos sofrem apoptose e liberam os corpos apoptóticos que expressam RANKL (veja a seguir), promovendo o recrutamento de osteoclastos à área para iniciarem a remodelação que permitirá reparar o osso danificado. Os osteócitos também produzem e liberam esclerostina, um inibidor endógeno da diferenciação e do funcionamento osteoblástico que age para inibir a ativação wnt-induzida do LRP5. Eles também atuam como células mecanosensoriais no osso, talvez em conjunto com osteoblastos que revestem a superfície óssea, com os quais eles se comunicam. Finalmente, osteócitos são extremamente importantes para a mineralização óssea, através da regulação do metabolismo do fosfato em todo o organismo, principalmente pela produção do hormônio fosfatúrico fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23), um processo que envolve dois produtos dos osteócitos: a endopeptidase neutra reguladora de fosfato (PHEX) e a matriz dentinária fosfoproteína 1 (DMP1).

Osteoclastos

Os osteoclastos são células que reabsorvem o osso. Eles são derivados de células da linhagem celular do monócito/macrófago. Eles são multinucleados e geralmente encontrados individualmente ou em pequenos grupos dentro de lacunas de reabsorção de criação própria. Eles possuem um grande número de mitocôndrias e lisossomos. Osteoclastos ativados possuem uma borda pregueada, adjacente ao osso que está sendo reabsorvido. A borda pregueada é delimitada por uma zona de vedação, local em que o osteoclasto se encontra ligado ao osso subjacente. A reabsorção óssea ocorre como resultado da secreção de prótons e enzimas proteolíticas no interior do espaço entre a borda pregueada e a superfície óssea. Entre essas enzimas há a fosfatase ácida resistente ao tartarato (um útil marcador histológico de osteoclastos) e a catepsina K.

O desenvolvimento e o funcionamento dos osteoclastos são regulados pelo osteoblasto e por citocinas derivadas de osteócitos, em particular a osteoprotegerina (OPG) e o ligante do receptor ativador do fator nuclear κ -B (RANKL), que são membros da superfamília de receptores do fator de necrose tumoral (TNF). O RANKL expresso na superfície de osteoblasto e osteócitos se liga e ativa seu receptor – receptor ativador do fator nuclear κ -B (RANK) – que é expresso na superfície dos precursores de osteoclasto. O RANKL também é liberado pela superfície celular e essa forma solúvel da proteína pode conferir ao osteoclasto uma atividade distante da célula de origem, em particular no osteócito. A interação entre RANK e RANKL promove a osteoclastogênese. A osteoprotegerina é um produto secretado do osteoblasto que age como um receptor de desvio para RANKL, funcionando então como um inibidor endógeno de osteoclastogênese. Dessa forma, os níveis relativos de expressão de RANKL e OPG pelo osteoblasto determinam a taxa em que a osteoclastogênese ocorre. Muitos dos fatores sistêmicos que alteram a reabsorção óssea, como o PTH e o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (que aumentam a função dos osteoclastos) e os hormônios sexuais (que diminuem sua função), o fazem alterando a produção de RANKL e/ou de OPG pelos osteoblastos. Uma exceção é a calcitonina, cujo receptor é expresso nos osteoclastos e, portanto, inibe diretamente a reabsorção óssea.

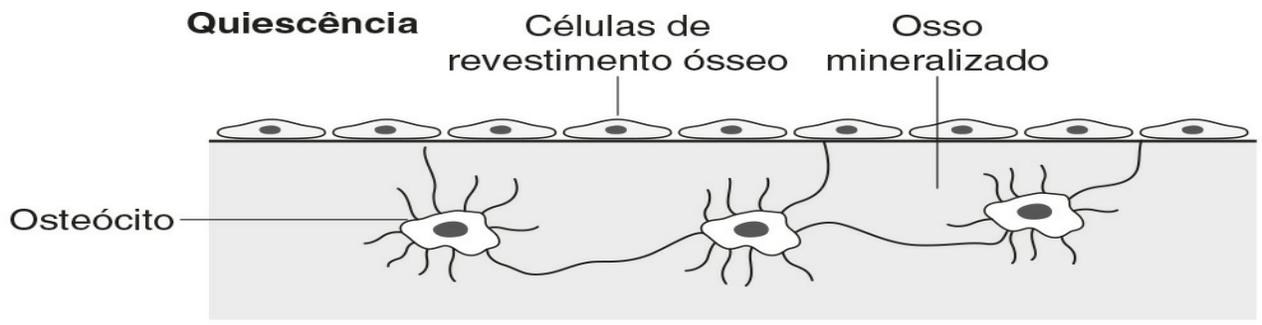
Uma série de outros eventos celulares e moleculares críticos são atualmente conhecidos por corroborarem a reabsorção óssea feita pelos osteoclastos. A tirosina quinase intracelular *c-src* regula a mobilidade e os aspectos do funcionamento do citoesqueleto dos osteoclastos que são fundamentais na formação de um espaço funcional de reabsorção; a integrina $\alpha_v\beta_3$ (receptor da vitronectina) desempenha um papel fundamental na fixação do osteoclasto ao osso; a protease cisteína catepsina K e o canal de cloro tipo 7 (CICN7) são necessários para a degradação proteolítica da matriz óssea.

A remodelação óssea e sua regulação

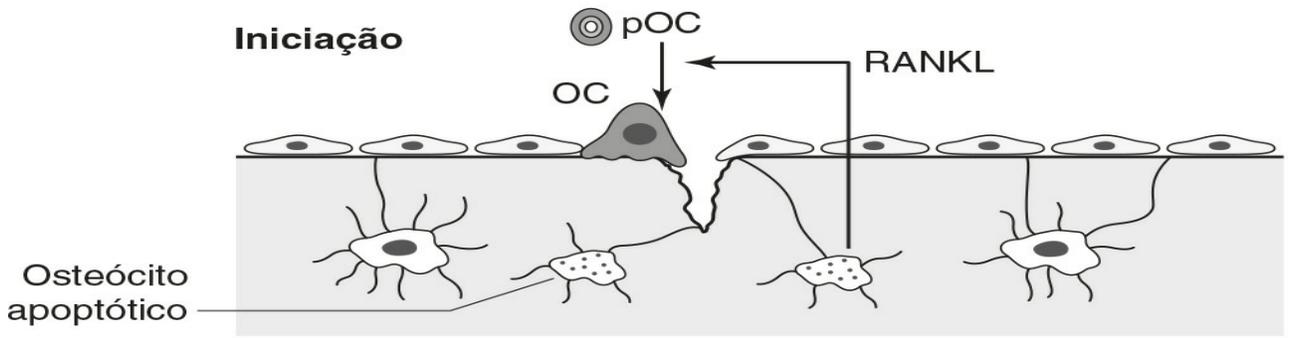
No osso maduro, há um processo contínuo de remoção e substituição de porções ósseas velhas. Esse processo é conhecido como *remodelação óssea* e é demonstrado de forma esquemática na [Figura 31.2](#). O processo ocorre em pequenos locais sobre a superfície do osso e, no esqueleto maduro, é provavelmente uma resposta adaptativa à microfissuras no esqueleto. A remodelação óssea é alcançada por grupos de osteoclastos e osteoblastos atuando no interior da estrutura anatômica conhecida como unidade multicelular básica (BMU). Os osteócitos desempenham um papel fundamental na iniciação da remodelação óssea e provavelmente também na regulação da coordenação de formação e de reabsorção dentro do BMU. Dessa maneira, osteócitos apoptóticos presentes no local de lesões esqueléticas microscópicas produzem RANKL que leva à osteoclastogênese e inicia a remodelação óssea no osso danificado. Nesse local, os osteoclastos escavam uma fenda de reabsorção, que tem sua profundidade determinada pelo número e nível de atividade dos osteoclastos presentes. Os

osteoclastos móveis são substituídos por osteoblastos, que continuam por preencher a fenda de reabsorção com matriz óssea. A mineralização desse novo osso ocorre, em um processo de cerca de três semanas em seguida ao período de síntese da matriz. Uma vez que a fenda de reabsorção é preenchida, os osteoblastos podem entrar em apoptose, retornar ao seu estado quiescente de células de revestimento ósseo ou sobreviver como osteócitos dentro da lacuna óssea.

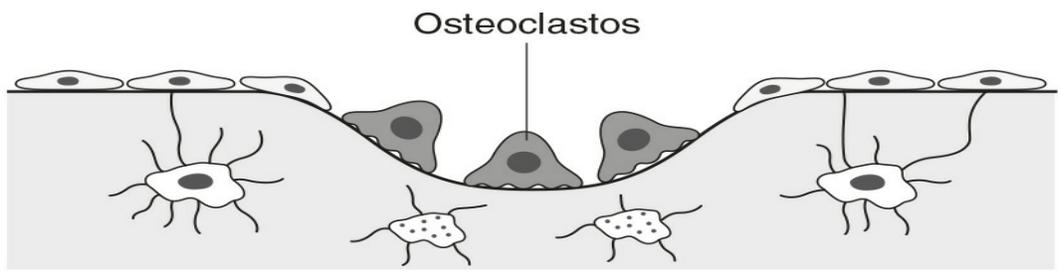
Quiescência



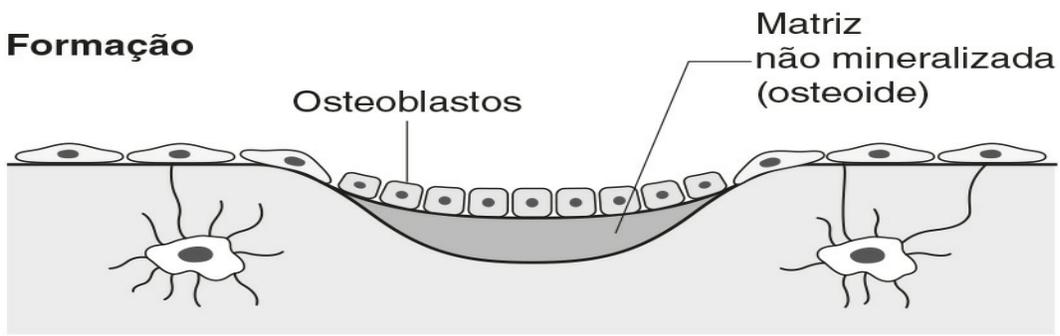
Iniciação



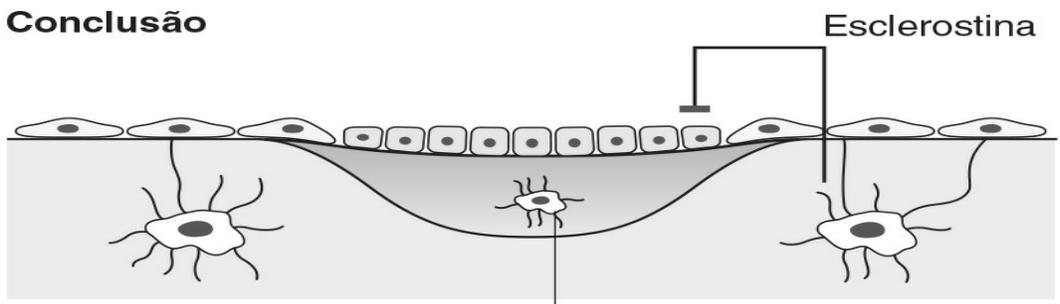
Reabsorção



Formação



Conclusão



Quiescência

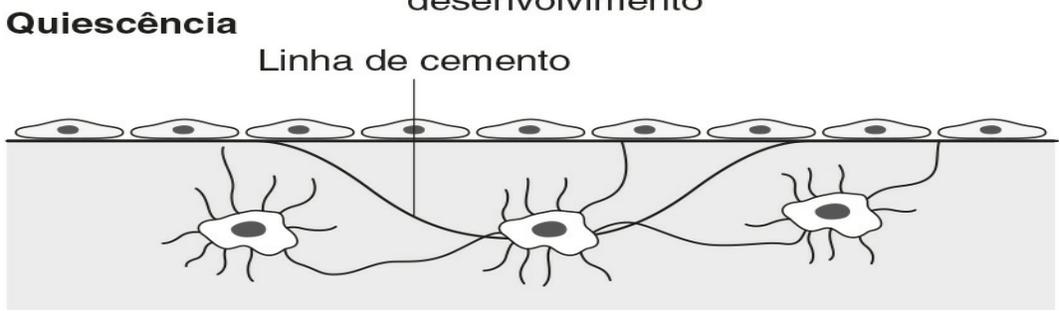


FIGURA 31.2 ■ O ciclo de remodelação óssea. A remodelação óssea é iniciada em resposta à lesão óssea microscópica, detectada por osteócitos adjacentes que entram em apoptose e produzem a citocina osteoclastogênica, ligante do receptor ativador do fator nuclear κ -B (RANKL). A reabsorção osteoclástica do osso danificado continua e, em seguida, osteoblastos maduros progressivamente preenchem a cavidade de reabsorção com osteóide e coordenam sua mineralização subsequente. Alguns osteoblastos desenvolvem-se em osteócitos no interior das lacunas do novo osso formado. A esclerostina é produzida pelos osteócitos adjacentes ao espaço de remodelação: ela sinaliza a inibição da formação óssea e retorna ao seu estado quiescente. No esqueleto em homeostase, a quantidade de osso novo formado é igual ao reabsorvido durante cada ciclo de remodelação. OC, osteoclasto; pOC, pré-osteoclasto. (Cortesia do Dr Andrew Grey).

Um aumento na substituição óssea tem como característica uma taxa de iniciação do ciclo de remodelação óssea mais rápida, ao invés de um aumento na duração do ciclo. A consequência histológica de tal aumento é que uma maior proporção da superfície do osso é envolvida na remodelação a cada momento. O tempo necessário para completar um ciclo de reabsorção e formação (σ) é de cerca de 6–12 meses. A inibição da reabsorção óssea, com o uso, por exemplo, de agentes farmacêuticos, rapidamente reduz a taxa de iniciação de um novo ciclo de remodelação, porém os ciclos já iniciados continuam até sua total conclusão. Dessa forma, há um período (“transiente”) de duração σ , quando a taxa de formação óssea excede a taxa de reabsorção. Isso termina quando todos os ciclos iniciados anteriormente à inibição de reabsorção óssea completam seu período de formação. A taxa de formação óssea nesta fase terá diminuído para corresponder à nova taxa menor de reabsorção.

A reabsorção e formação óssea estão intimamente ligadas no osso normal, assim como em diversas doenças metabólicas ósseas. Como referido anteriormente, os osteoclastos e os osteoblastos claramente se “comunicam” entre si. A regulação osteoblástica da função osteoclástica é mediada em grande parte pelo sistema RANK–RANKL–OPG, mas a natureza do(s) sinal(ais) derivado(s) dos osteoclastos que recrutam e ativam os osteoblastos não está ainda inteiramente caracterizada. A esclerostina derivada dos osteócitos é inibidora da diferenciação do osteoblasto e provavelmente contribui para a regulação do componente de formação óssea durante o ciclo de remodelação. Fatores de crescimento associados à matriz que são liberados do osso reabsorvido, como o fator de crescimento transformador β (TGF β), as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e o fator de crescimento derivado das plaquetas, podem também fazer parte desse sinal. Finalmente, evidências genéticas sugerem que a comunicação dos osteoclastos com os osteoblastos ocorre via membros pertencentes às proteínas sinalizadoras da família da efrina (Eph), especificamente o ligante efrina-B2 expresso pelo osteoclasto que sinaliza, através do receptor EphB4 expresso pelo osteoblasto, a ativação da diferenciação osteoblástica e a formação óssea.

Durante o crescimento, a quantidade de osso depositado excede aquele que é removido e ocorrem também algumas alterações de tamanho e de configuração dos ossos (modelamento). Na senescência, por causa de fatores como a deficiência de hormônios sexuais, a redução da atividade física e diversas doenças inflamatórias e endócrinas, o balanço entre a formação e a reabsorção é revertido, ocasionando perda óssea. A perda óssea relacionada com a idade afeta tanto os ossos corticais quanto os trabeculares, porém, logo após a menopausa, a perda óssea é particularmente rápida no esqueleto axial, que possui uma grande proporção de osso trabecular.

Um grande número de fatores que influenciam na remodelação óssea foi descoberto (Cap. 6).

Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

O metabolismo ósseo é um termo que se refere tanto à formação óssea pelos osteoblastos quanto à reabsorção óssea pelos osteoclastos. Esses processos podem ser avaliados por meio da histomorfometria óssea, da cintilografia esquelética e da análise cinética de isótopos de cálcio administrados por via intravenosa. Existem inúmeros marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, representados tanto por produtos de células ósseas quanto por produtos de degradação da quebra de colágeno ósseo (Quadro 31.1). O número de potenciais marcadores disponíveis aumentou consideravelmente nos últimos anos. Em um pequeno número de condições raras (p. ex. hipofosfatasia, osteoporose, síndrome de Bruck e osteogênese imperfeita tipo I), um padrão específico de marcadores do metabolismo ósseo pode ser útil no diagnóstico. No entanto, o principal uso dos marcadores é para estabelecer se um estado de intensa renovação óssea existe. O alto metabolismo ósseo, com suas várias consequências adversas, é uma característica das desordens metabólicas ósseas mais comuns e o alvo principal das terapias atualmente disponíveis.

QUADRO 31.1

Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Marcadores de formação

Sangue

- Fosfatase alcalina (ALP) (total ou óssea-específica)
- Osteocalcina (OC)
- Propeptídeo carboxiterminal do procolágeno tipo I (PICP)
- Propeptídeo aminoterminal do procolágeno tipo I (PINP)*

Marcadores de reabsorção

Sangue

- Telo-peptídeo carboxiterminal de ligação cruzada do colágeno tipo I (ICTP)
- N-telo-peptídeo de ligação cruzada do colágeno tipo I (NTX)
- C-telo-peptídeo de ligação cruzada do colágeno tipo I (CTX)*
- Fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP)
- Catepsina K

Urina

- Hidroxiprolina
- Hidroxilisina
- Piridinolina (total e livre)
- Desoxipiridinolina (total e livre)
- N-telo-peptídeo de ligação cruzada do colágeno tipo I (NTX)
- C-telo-peptídeo de ligação cruzada do colágeno tipo I (CTX)

*PINP e CTX foram aprovadas pela International Osteoporosis Foundation para uso em ensaios clínicos de tratamentos para a osteoporose.

Marcadores da formação óssea

Fosfatase Alcalina. A fosfatase alcalina está amplamente difundida nos tecidos humanos. As enzimas com essa atividade são codificadas por genes em três loci e seus produtos são referidos como ALP intestinal, placentário e do osso/fígado/rim (ou não específico de um tecido). O último gene está localizado no cromossomo 1p36. O gene transcrito possui inúmeros locais glicosilados e as isoenzimas do osso, fígado e rim diferem entre si pelos carboidratos das cadeias laterais.

A maior limitação da ALP total, como índice da formação óssea, é a sua origem em múltiplos tecidos e, portanto, a sua falta de sensibilidade em baixas doses. Em um organismo saudável, a atividade de ALP plasmática é derivada principalmente do fígado e dos osteoblastos em proporção aproximadamente igual. Se a atividade das enzimas das células do canalículo biliar apresenta-se normal, então a atividade elevada do ALP total geralmente reflete uma atividade osteoblástica (ou, mais precisamente, o número de osteoblastos ativos). Se a incerteza em determinar a origem do aumento plasmático de ALP persiste, então estudos da isoenzima devem ser realizados. As enzimas ósseas e hepáticas possuem estabilidades térmicas diferentes (sendo a fração óssea mais sensível à inativação térmica) e mobilidades diferentes na eletroforese. Os imunoenaios para determinação de ALP óssea utilizam anticorpos monoclonais isoforma específicos; mesmo assim, podem ocorrer, nesses ensaios, até 20% de reações cruzadas com as isoformas hepáticas. Dessa forma, atividades plasmáticas elevadas de ALP hepático, como ocorrido na doença hepatobiliar, podem interferir na medição da ALP óssea. A atividade da isoenzima óssea apresenta variação circadiana no plasma, com valores máximos, ao redor da meia-noite, 25% maiores do que aqueles apresentados no início da manhã. Embora a meia-vida da isoenzima óssea no plasma seja muito curta (aproximadamente dois dias), nas doenças ósseas metabólicas ocorrem mudanças na atividade da ALP que resultam em processos lentos – aceleração ou desaceleração do ciclo de remodelação – com isso, a taxa de variação de ALP plasmática é muito mais lenta.

A acentuada elevação na atividade de ALP plasmática observada durante a infância e adolescência ocorre pelo intenso crescimento ósseo. A atividade de ALP plasmática se aproxima muito da curva de velocidade de crescimento (Fig. 31.3). Um significativo aumento (45-50%) na atividade de ALP plasmática ocorre na menopausa devido ao acelerado metabolismo ósseo. A atividade plasmática da enzima também pode ser aumentada após grandes fraturas e está relacionada ao aumento da atividade celular associada à cura. No caso de uma fratura de quadril, por exemplo, a atividade da ALP atinge seu auge depois de aproximadamente quatro semanas, com valores próximos ao dobro daqueles apresentados pelo paciente ao dar entrada no hospital. A atividade total de ALP plasmática é aumentada durante a gravidez por causa do aparecimento da isoenzima placentária.

A *síndrome benigna de hiperfosfatemia familiar* é caracterizada pela alta atividade assintomática de ALP (predominantemente a isoforma intestinal) e pela herança dominante, porém sem evidência clínica de doença óssea. A *hiperfosfatemia transitória benigna* é uma condição caracterizada por altas concentrações das isoenzimas óssea e hepática, primeiramente identificadas em crianças, porém atualmente reconhecida em adultos (Cap. 13).

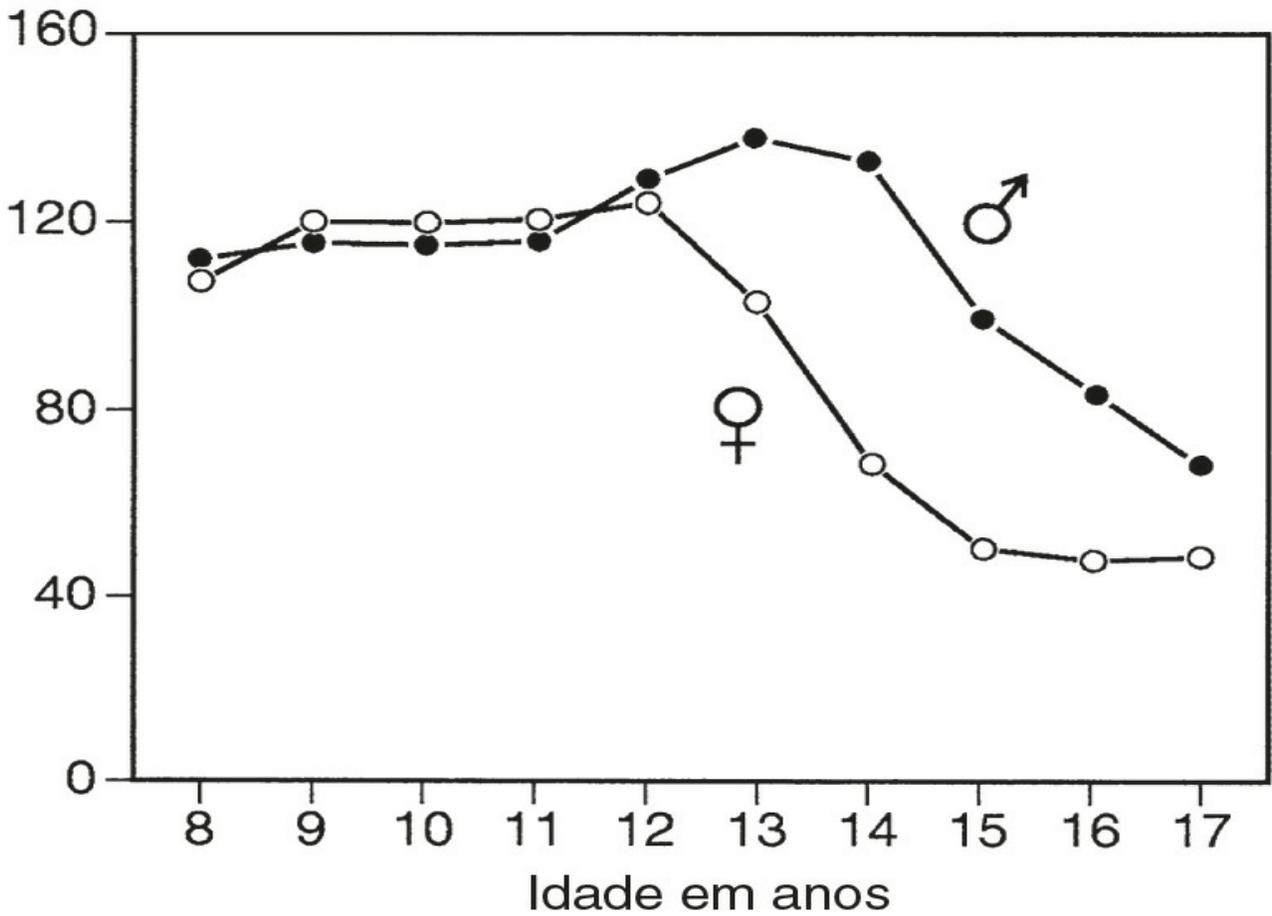
Existem diversas causas de baixa atividade de ALP (*hipofosfatemia*), incluindo deficiência de vitamina D, hipotireoidismo, desnutrição, deficiência de zinco e magnésio, síndrome de Cushing, doença de Wilson e a desordem genética conhecida como hipofosfatemia (discutido a seguir).

Osteocalcina. A osteocalcina é produzida pelos osteoblastos e geralmente considerada um marcador da formação óssea, mas, aparentemente, ela está envolvida no processo de mineralização, em vez de no da produção de matriz. As concentrações plasmáticas de osteocalcina intacta são marcadores de formação óssea e as concentrações circulantes geralmente possuem boa correlação com as medidas histológicas da taxa de formação óssea. Cerca de 25% da osteocalcina circulante consiste em

osteocalcina intacta, o restante imunorreativo compreende fragmentos N-terminal, região intermediária, região intermediária C-terminal e C-terminal. Quando o osso é reabsorvido, fragmentos de osteocalcina são liberados e as concentrações plasmáticas desses fragmentos podem, assim, refletir a reabsorção óssea. Esses fragmentos são depurados predominantemente pelos rins, por isso, há considerável heterogeneidade imunológica de osteocalcina plasmática em pacientes com insuficiência renal. Esses fatores podem limitar o uso de osteocalcina como um marcador de formação óssea.

A osteocalcina possui a vantagem particular de possuir maior sensibilidade, em relação à ALP, na detecção de baixas taxas de formação óssea. Assim como a atividade de ALP plasmática, a osteocalcina plasmática e a taxa de crescimento estão intimamente correlacionadas (Fig. 31.3), e há um aumento de duas vezes na concentração de osteocalcina plasmática na menopausa. As concentrações de osteocalcina plasmática caem acentuadamente durante a gravidez. As concentrações no sangue do cordão umbilical são duas ou três vezes maiores do que nos valores encontrados em adultos. A meia-vida da osteocalcina intacta na circulação é de cerca de 5 minutos.

Fosfatase alcalina (U/L)



Osteocalcina (μ g/L)

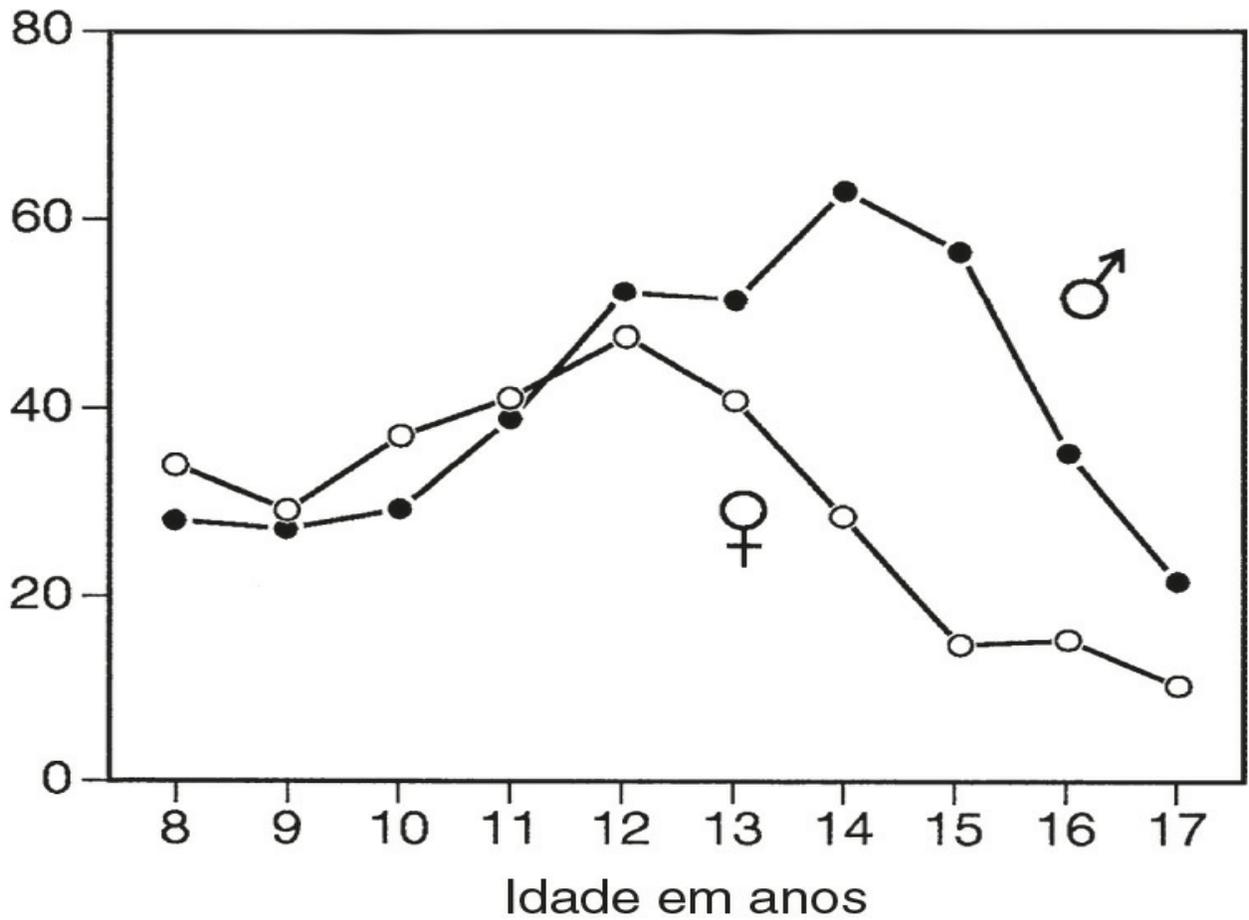


FIGURA 31.3 ■ Marcadores do metabolismo ósseo durante o crescimento. Valores médios de fosfatase alcalina plasmática (ALP) e de osteocalcina no sexo masculino ([círculo preenchido]) e no sexo feminino ([círculo sem preenchimento]) durante a infância e adolescência. Os picos são atingidos em uma idade média de 12 anos nas meninas e de 14 anos nos meninos, coincidindo com o pico de velocidade de crescimento. Conforme a velocidade de crescimento decai, ambos os índices diminuem em direção aos valores encontrados nos adultos. (Dados obtidos em Round JM 1973 Plasma calcium, magnesium, phosphorus and alkaline phosphatase concentrations in normal British school children. British Medical Journal 3: 173–140, and Johansen JS, Riis BJ, Podenphant J, Skakkeboek NE, Christiansen C 1987 Plasma bone Gla protein: a specific marker of bone formation. Em: Christiansen C, Johansen JS, Riis BJ (eds). Osteoporosis, vol 2. Copenhagen: Osteopress ApS: 677–681.)

As concentrações de osteocalcina plasmática exibem uma variação circadiana com o valor máximo no começo da manhã 15% maior do que o valor mais baixo, que ocorre no período da tarde. As concentrações também podem ser reduzidas (em torno de 10%) pela ingestão de álcool e são acentuadamente reduzidas (ao redor de 50%) pelos glicocorticoides. As concentrações plasmáticas aumentam quando os osteoblastos são estimulados pela administração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Peptídeos de extensão do procolágeno tipo I. Foram criados anticorpos para ambos os propeptídeos solúveis de procolágeno, C-terminal e N-terminal, que aparecem na circulação após a clivagem da molécula de colágeno recém-formada. Suas concentrações no plasma refletem, dessa forma, a síntese osteoblástica de colágeno. Como eles não são filtrados pelos rins, variações na função renal não tendem a afetar suas concentrações plasmáticas. A degradação de proteínas ocorre em células endoteliais hepáticas (através do receptor manose-6-fosfato, no caso do propeptídeo carboxiterminal do procolágeno tipo I (P1CP), e por receptores sequestradores, no caso do propeptídeo aminoterminal do procolágeno tipo I (P1NP)).

O propeptídeo carboxiterminal do procolágeno tipo I é geralmente medido pelo ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA). Existe uma variação diurna, com picos de concentração ocorrendo entre 4 e 8 horas, e valores mais baixos na parte da tarde. Pode haver alguma contribuição de P1CP circulante a partir de fontes não ósseas.

O propeptídeo aminoterminal do procolágeno tipo I foi mais amplamente estudado. Ele parece ser um marcador mais dinâmico que o P1CP ou que outros marcadores de formação óssea. O propeptídeo é estável e os ensaios disponíveis são precisos e sensíveis a intervenções comuns em doenças ósseas metabólicas. Ele é atualmente considerado o marcador de escolha para avaliar a atividade dos osteoblastos. Dos vários ensaios disponíveis para P1NP, alguns medem o propeptídeo intacto (P1NP intacto) enquanto outros (P1NP total) também detectam um antígeno menor no soro. Em diversas situações clínicas, esses ensaios apresentam informações similares, porém a insuficiência renal aumenta as concentrações do antígeno menor, influenciando tanto a concentração aparente de P1NP quanto a calibração do ensaio.

Marcadores de absorção óssea

Hidroxiprolina. A hidroxiprolina é o maior componente de todos os tipos de colágeno fibrilar, compreendendo ~14% do conteúdo total de amino e iminoácidos. Ela é produzida pela modificação pós-tradução da prolina através da enzima 4-prolil hidroxilase. No plasma, a hidroxiprolina é encontrada ligada à proteína, ligada ao peptídeo e em formas livres. A maior parte das hidroxiprolinas é oxidada no fígado, porém uma pequena parte (~10%) é excretada pela urina. Aproximadamente 90% da excreção de hidroxiprolina derivada do colágeno ocorre na forma de peptídeos resultantes da degradação do colágeno, o restante ocorre na forma de fragmentos de propeptídeos N- e C-terminal do procolágeno clivados durante a síntese do colágeno. Quando a reabsorção óssea é elevada, a excreção de hidroxiprolina urinária aumenta, por causa do aumento da taxa de catabolismo do colágeno ósseo tipo I. Quando o metabolismo ósseo está baixo, a hidroxiprolina urinária não é um indicador confiável de reabsorção óssea, já que outras fontes (p. ex., o componente C1q do complemento) podem contribuir com até 50% da hidroxiprolina urinária total.

Tal como todos os produtos da degradação do colágeno urinário, a excreção de hidroxiprolina pode ser medida em uma coleta urinária de 24h ou, mais convenientemente, em jejum, na segunda urina da manhã, expressa como uma razão à concentração de creatinina. Fontes de hidroxiprolina através da alimentação (p.ex. gelatina) precisam ser eliminadas imediatamente durante a coleta e antes dela. As maiores limitações da estimativa de hidroxiprolina como um índice de reabsorção óssea são as interferências de fontes de colágenos que não do tipo I, a sua pouca sensibilidade em baixas concentrações, a sua variação diária e a sua origem parcial da formação óssea.

Hidroxilisina glicosilada. A hidroxilisina – outro aminoácido presente nos peptídeos do colágeno – é produzida através da modificação pós-tradução de resíduos de lisina. Esses aminoácidos podem ser submetidos a mais modificações através da glicosilação – dando origem a galactosil-hidroxilisina e glicosilgalactosil-hidroxilisina. A primeira predomina no colágeno ósseo tipo I. A galactosil-hidroxilisina não é significativamente metabolizada antes da excreção pela urina (10% na forma livre, 90% ligada a peptídeo) e as concentrações urinárias não são afetadas pela dieta, por isso, é considerada um bom marcador da reabsorção óssea. Ela pode ser mensurada por HPLC, porém o ensaio é tecnicamente exigente.

Ligações cruzadas de colágeno. Os aminoácidos hidroxilisilpiridinolina e lisil piridinolina (também conhecidos como piridinolina e desoxipiridinolina, respectivamente) são criados através de ligações cruzadas covalentes que ocorrem quando as moléculas maduras de colágeno se estabilizam após a formação da estrutura helicoidal tripla (Fig. 31.4). Uma vez que as ligações cruzadas são formadas apenas em fibrilas colágenas extracelulares, elas aparecem na circulação e na urina apenas como produtos de degradação da matriz madura e não refletem novas sínteses de colágeno. Ao contrário da hidroxiprolina, nem a piridinolina nem a desoxipiridinolina ocorrem no colágeno ou na pele normal. A piridinolina está presente em outros tecidos conjuntivos, particularmente nas cartilagens e nos tendões, ao passo que a desoxipiridinolina, embora menos abundante, é mais específica para ossos e dentina.

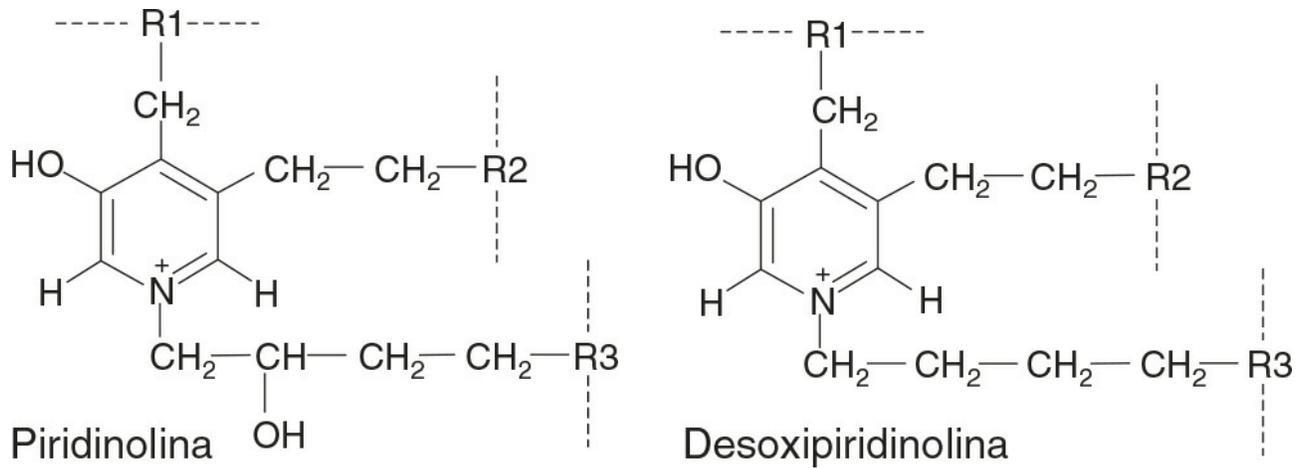


FIGURA 31.4 ■ Estrutura molecular das ligações cruzadas da piridinolina. R1 e R2 são sequências de telopeptídeos e R3, uma sequência de fragmento helicoidal; para ligações cruzadas livres, R1, R2 e R3 são: $-\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}_2$.

Na urina, tanto a piridinolina quanto a desoxipiridinolina estão presentes como derivados de aminoácidos livres (~40%) e como frações ligadas a oligopeptídeos (~60%). As formas livres podem ser medidas diretamente, porém as formas conjugadas precisam ser hidrolisadas antes do ensaio. Após a hidrólise ácida, a piridinolina e a desoxipiridinolina urinárias totais podem ser medidas por HPLC, porém imunoenaios ELISA para aminoácidos ou peptídeos contendo ligações cruzadas estão atualmente disponíveis.

A razão molar piridinolina:desoxipiridinolina na urina é similar à encontrada no osso (7:2) e a taxa de excreção urinária das ligações cruzadas coincide com medidas radioisotópicas e histomorfométricas da reabsorção óssea. As ligações cruzadas não sofrem mais metabolismo uma vez liberadas e a sua taxa de excreção não é influenciada pela dieta ou por uma insuficiência renal moderada. Medições urinárias randômicas (expressas em relação à concentração de creatinina) estão intimamente relacionadas com estimativas de 24h. Os idosos tendem a apresentar uma excreção relativamente maior das grandes formas ligadas a peptídeos, e uma correspondente menor proporção de piridinolina livre e de formas peptídicas de baixo peso molecular.

As concentrações de piridinolina e desoxipiridinolina urinárias parecem ser bons marcadores da reabsorção óssea, mais sensíveis que hidroxiprolina ao distinguir pequenos aumentos na reabsorção óssea. Por exemplo, quando mulheres normais em pré-menopausa e pós-menopausa são comparadas, a excreção de hidroxiprolina no segundo grupo é de cerca de 50% maior que aquela encontrada nas mulheres pré-menopausa, ao passo que, para piridinolina e desoxipiridinolina urinárias, a excreção aumenta em 100%.

Telopeptídeos do colágeno. As ligações cruzadas do colágeno são formadas principalmente entre os peptídeos curtos não helicoidais em ambas as extremidades da molécula de colágeno (os telopeptídeos N- e C-terminais), que se ligam através de compostos piridínicos ou pirrólicos à porção helicoidal de uma molécula de colágeno adjacente (Fig. 31.5). Durante a degradação do colágeno, fragmentos de telopeptídeos N- e C-terminais, ainda ligados pela ligação cruzada piridínica aos fragmentos helicoidais da molécula adjacente, são liberados na circulação e depurados pelos rins. Dentro dos C-telopeptídeos do colágeno tipo I há um motivo aspartil-glicina que pode sofrer β -isomerização para isoaspartil-glicina. Acredita-se que esse processo esteja ligado ao envelhecimento das proteínas, com o osso mais jovem possuindo uma maior proporção de α -C-telopeptídeos não isomerizados e o osso mais velho, uma maior proporção das formas β -isomerizadas dos C-telopeptídeos. Vários imunoenaios têm sido desenvolvidos para detectar epítomos específicos em certos fragmentos.

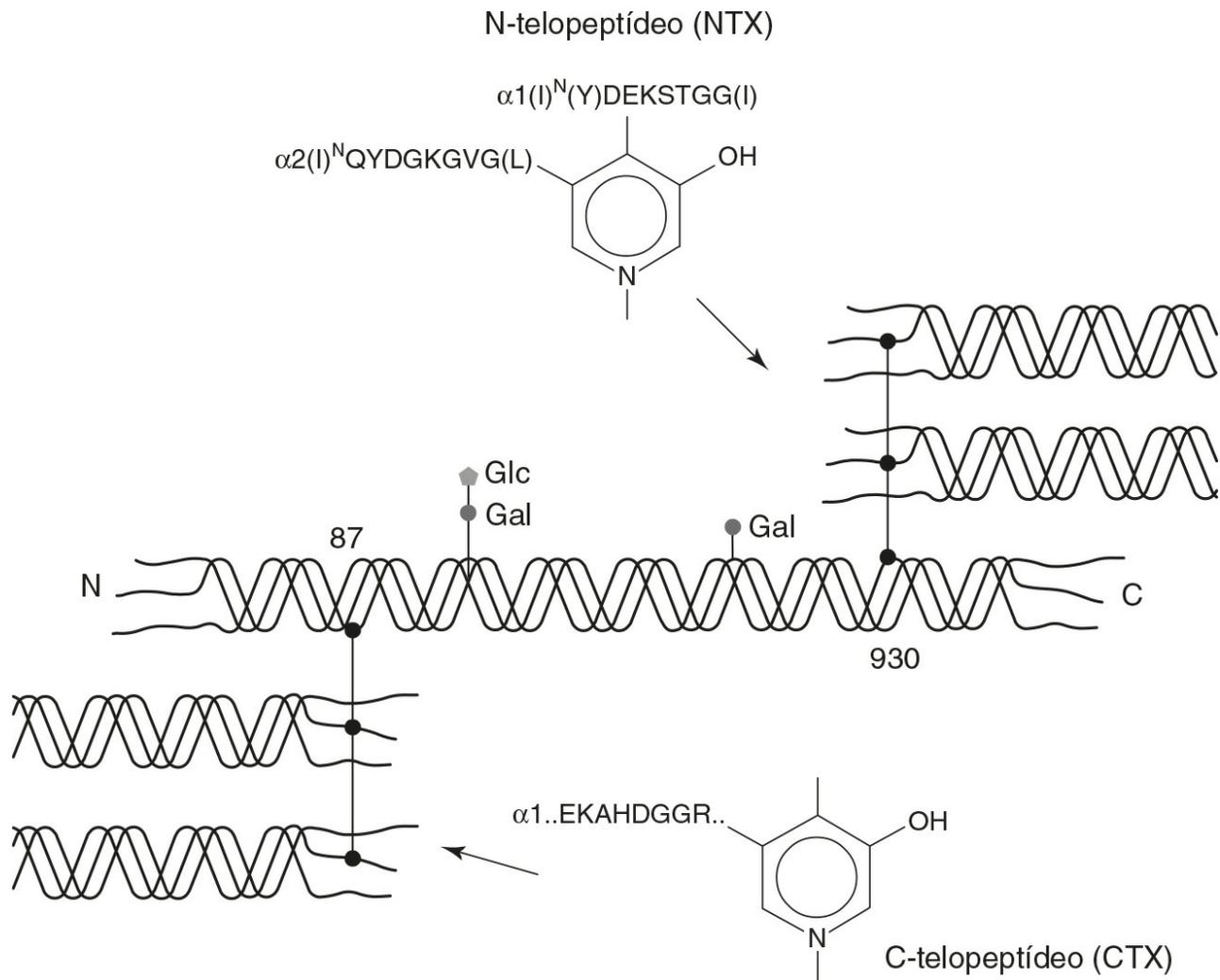


FIGURA 31.5 ■ Ligação cruzada intermolecular no colágeno tipo I e a localização das sequências peptídicas de N-terminal (NTX) e C-terminal (CTX) nos imunoenaios.

O ensaio urinário de N-telo-peptídeo (NTX) é um ELISA baseado em um anticorpo monoclonal que reconhece um motivo conformacional em cadeia $\alpha 2$ que está ligado a uma ligação cruzada piridínica. Apesar de não reconhecer propriamente as ligações cruzadas de piridinolina e de desoxipiridinolina, ele é específico para o local em que se encontra a ligação cruzada do colágeno ósseo. O ensaio não requer hidrólise. A mensuração é geralmente realizada com uma amostra da segunda urina da manhã e os resultados são expressos como equivalentes ao colágeno ósseo, corrigidos para a concentração de creatinina urinária. Um ensaio sorológico também foi desenvolvido, o qual se correlaciona bem com as concentrações urinárias.

Também foram desenvolvidos imunoenaios para a região de ligação cruzada do telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX). O anticorpo monoclonal reconhece uma sequência de octapeptídeo da cadeia $\alpha 1$ que contém lisina no telopeptídeo C-terminal, o qual está envolvido na ligação cruzada intermolecular. Imunoenaios específicos para α -CTX ou β -CTX têm sido desenvolvidos e são capazes de medir esses fragmentos tanto no soro quanto na urina. O β -CTX sérico é geralmente considerado como o marcador de escolha para a avaliação da reabsorção óssea. Ele deve ser medido em jejum entre 8 e 9 horas, uma vez que ele apresenta variação durante o dia e é suprimido pela alimentação.

Fosfatase ácida resistente ao tartarato. As fosfatases ácidas são enzimas lisossômicas que hidrolisam mono-ésteres-fosfato em pH baixo, liberando ácido fosfórico. Elas são produzidas em diversos tecidos, incluindo ossos, próstata, plaquetas e eritrócitos. Cinco isoenzimas são detectáveis no plasma. As isoenzimas fosfatase ácidas diferem entre si pelo tecido de origem, pela origem cromossomal, pelo tamanho molecular e pela mobilidade eletroforética. Baseado nesta última, as isoenzimas plasmáticas foram classificadas como tipos 1–5. De acordo com a sua sensibilidade à inibição pelo L(+)-tartarato, as isoenzimas são também classificadas como sensíveis a tartarato (TSAP) e resistentes a tartarato (TRAP).

A atividade da fosfatase ácida prostática (tipo 2b) aumenta no plasma geralmente em casos de carcinoma de próstata. O tipo 5 de fosfatase ácida é produzido por macrófagos (TRAP5a) e osteoclastos (TRAP5b). A atividade de TRAP5a no plasma aumenta na doença de Gaucher e na leucemia de células pilosas.

A fosfatase ácida resistente ao tartarato 5b difere da TRAP5a por não possuir resíduos de ácido siálico. Ela pode ser medida no soro por uma variedade de ensaios cinéticos ou por imunoenaios. A mensuração possui algum valor no diagnóstico

das formas de osteopetrose ricas em osteoclastos. Na maioria das formas dessa doença, o número de osteoclastos no osso apresenta-se geralmente elevado – embora eles sejam ineficazes na reabsorção óssea – e as atividades plasmáticas de TRAP5b encontram-se elevadas. Em grande parte das desordens ósseas, as concentrações plasmáticas de TRAP5b possuem boa correlação com outros índices de reabsorção óssea e com mensurações histológicas da atividade osteoclástica. Ao contrário dos outros índices de reabsorção, a TRAP5b reflete o número e/ou a atividade de osteoclastos, em vez da quebra da matriz. Essa diferença pode ter um papel importante em situações em que esses fatos estão dissociados, como na análise das ações de drogas que inibem a atividade dos osteoclastos sem reduzir seu número (p.ex. no caso de inibidores da catepsina K). As concentrações plasmáticas de fosfatase ácida também se elevam na osteosclerose induzida por bifosfonatos.

Novos marcadores. Atualmente é possível mensurar as concentrações de catepsina K circulantes. Relatórios preliminares indicam que essas são mais elevadas em indivíduos com fratura e estão relacionadas a outros marcadores de remodelação. Também estão disponíveis ensaios para a osteoprotegerina circulante, o RANKL solúvel e o sclerostin. Todos esses fatores agem localmente no osso e a relação das concentrações circulantes para o julgamento de sua bioatividade no microambiente ósseo ainda precisa ser determinada. Esses novos marcadores são utilizados atualmente para fins de pesquisa, mas sua utilização clínica ainda é incerta.

Variação nos marcadores de remodelação óssea. Muitos dos marcadores descritos são amplamente utilizados em pesquisa, e estão auxiliando no tratamento de algumas doenças ósseas metabólicas. Em geral, eles possuem boa correlação com as avaliações de remodelação com base em histomorfometria ou em estudos cinéticos do cálcio. Os ensaios mais recentes são mais específicos para o osso e, em alguns casos, são mais sensíveis a perturbações, mas a sua utilidade é limitada pela variabilidade biológica do dia a dia (assim como pela imprecisão analítica). A estabilidade também é uma questão importante para alguns analitos. Em geral, os marcadores plasmáticos de remodelação óssea apresentam menor variabilidade no dia a dia do que marcadores urinários. Os marcadores de reabsorção urinários são geralmente medidos em pacientes em jejum com a segunda amostra de urina do dia para minimizar o efeito da dieta e os resultados são expressos como uma razão da concentração de creatinina. Dessa forma, um artefato pode aparecer no teste se a massa muscular está significativamente alterada.

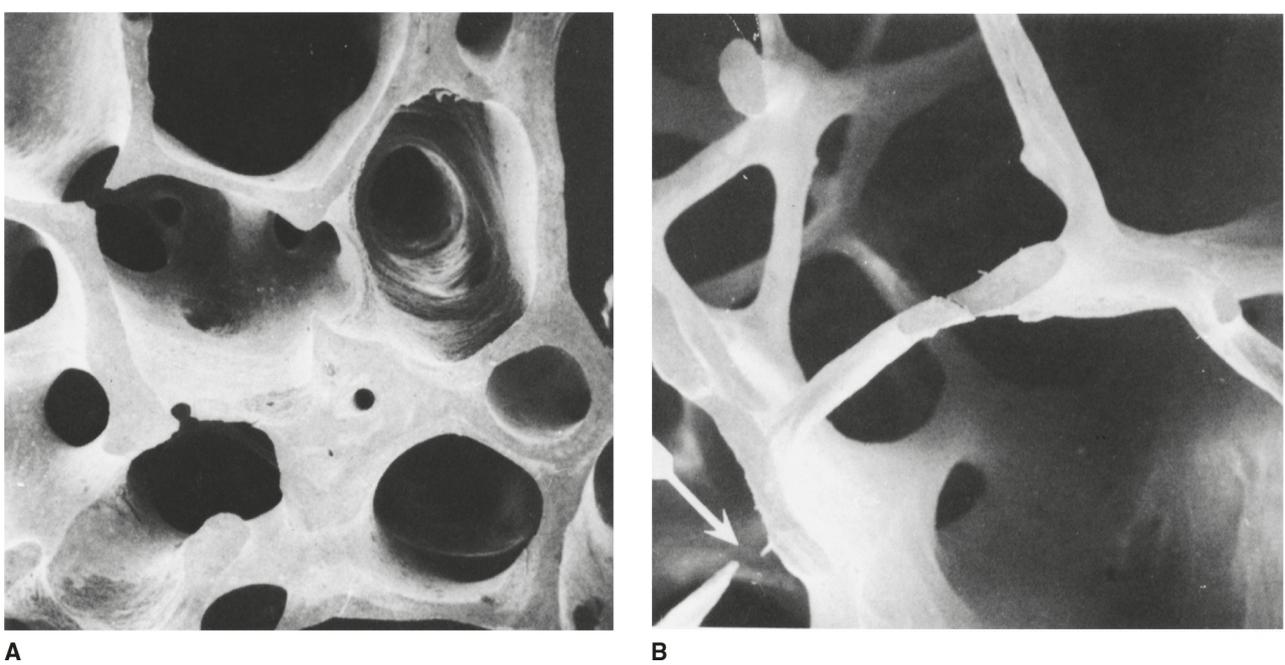
A maioria dos marcadores de remodelação óssea mostram significativa variação durante o dia, apresentando valores mais altos nas primeiras horas da manhã e valores mais baixos à tarde ou à noite. A amplitude dessa variabilidade é de cerca de 15-30%. Portanto, os marcadores de remodelação são melhor avaliados no início da manhã, após um jejum noturno.

A remodelação óssea também pode variar com o ciclo menstrual: os marcadores de formação óssea estão mais elevados na fase lútea, enquanto que os marcadores de reabsorção estão mais elevados durante a fase folicular. A amplitude dessas mudanças é de ~10%. Após a menopausa, há um aumento na remodelação óssea – os marcadores de reabsorção aumentam em 30-50% nos 12 meses seguintes à menopausa e há um aumento similar, porém tardio, nos marcadores de formação. Um aumento menos acentuado nos marcadores de remodelação óssea também é observado em homens após os 50 anos. Comparado com os valores em adultos, todos os marcadores de remodelação encontram-se muito mais elevados durante a infância e a puberdade, pois o esqueleto está crescendo, se modelando e se remodelando (veja a seguir). Assim, é importante que os intervalos de referência adequados à idade sejam usados para todos esses ensaios.

Os marcadores ósseos aumentam em ~50% de duas a quatro semanas após uma fratura, mas pode levar de seis a nove semanas para que retornem ao normal.

OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma redução na densidade óssea, a ponto de fraturas ocorrerem após pequenos traumas comuns à vida cotidiana. Ao nível microscópico, um osso osteoporótico encontra-se normalmente mineralizado, porém reduzido de volume. Há um afinamento dos elementos trabeculares chegando à perda de algumas trabéculas, o que reduz enormemente a força do osso (Fig. 31.6) e a largura cortical nos ossos longos. Essa perda da microarquitetura normal aumenta a necessidade de prevenção da perda óssea, já que o restabelecimento da estrutura perdida dificilmente é conseguido com agentes farmacológicos.



A

B

FIGURA 31.6 ■ Micrografia eletrônica de varredura de biópsias de crista íliaca com a mesma ampliação. (A) Obtida de uma mulher de 47 anos saudável; (B) de uma mulher de 75 anos com osteoporose. Em comparação com (A), há um afinamento das trabéculas com perda de alguns elementos trabeculares e descontinuidade (seta) de algumas das que permaneceram. (Obtido de Dempster D W et al. 1986 A simple method of correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies. *Journal of Bone and Mineral Research* 1:21–25, com permissão.)

A osteoporose também pode ser definida utilizando-se o critério de densidade mineral óssea (DMO). Assim, a osteoporose é definida como uma pontuação da DMO com índice T inferior a $-2,5$, ou seja, uma DMO que é mais de 2,5 desvios-padrões abaixo do valor médio na população jovem e saudável. Utilizando esse critério para estabelecer um diagnóstico, ~50% das mulheres possuem osteoporose aos 80 anos de idade. A osteopenia é definida como um índice T da DMO que está de 1–2,5 desvios-padrões abaixo do valor médio da população jovem e saudável. A baixa densidade mineral óssea é um importante indicador de fraturas ósseas futuras. A perda de DMO é algumas vezes patológica, mas mais frequentemente ocorre como um processo normal do envelhecimento. Com o avançar da idade, a eficiência com que os osteoblastos preenchem as cavidades reabsorvidas é diminuída e há também um aumento na reabsorção óssea associada ao hipogonadismo.

A consequência clínica importante da osteoporose é a fratura. Fraturas osteoporóticas comuns incluem aquelas no quadril, antebraço, corpo vertebral, úmero, costelas e pelve, enquanto que fraturas nos dedos, crânio, face e fíbula não são geralmente de origem osteoporótica. A epidemiologia das fraturas osteoporóticas reflete a importância da idade e do sexo na patogenia da doença. A incidência de fraturas nas vértebras e nos quadris aumenta exponencialmente em idade avançada tanto em homens quanto em mulheres, embora as taxas de fratura nesses locais aumentem em homens cerca de 10 anos mais tarde (aos 75 anos) do que em mulheres.

Causas da osteoporose

O [Quadro 31.2](#) estabelece uma lista de fatores de risco e causas da osteoporose. Alguns desses (p. ex., idade e histórico familiar) não são modificáveis. Se um indivíduo vai ou não desenvolver osteoporose depende de dois fatores: o pico de massa óssea, tipicamente obtido aos ~20 anos de idade, e a taxa de perda de massa óssea em idade mais avançada. A maior influência sobre o pico de densidade óssea provavelmente é genética – há uma forte correlação entre a DMO de um indivíduo e a de seus pais e a densidade óssea é reduzida em filhos de pacientes com osteoporose.

QUADRO 31.2

Fatores de risco para osteoporose

Fisiológico

- Hereditário: raça, estatura, histórico familiar
- Baixo peso
- Nutricional: baixa ingestão de cálcio, hipovitaminose D
- Falta de atividade física
- Idade

Patológico

- Endócrino: hipogonadismo, hipertireoidismo, síndrome de Cushing, hiperparatireoidismo primário, deficiência de hormônio do crescimento no adulto

- Gastrintestinal: gastrectomia parcial, má absorção
- Nutricional: desnutrição prolongada, p.ex. anorexia nervosa
- Doença hepática crônica
- Drogas: glicocorticoides, ciclosporina, tiazolidinedionas, anticonvulsivantes, heparina, álcool, tabaco
- Doenças inflamatórias: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal
- Hematológico: mieloma, leucemia monocítica, mastocitose

Devido à evidência de um forte componente hereditário para o pico de DMO, tem havido um grande interesse na identificação dos genes que regulam a saúde do esqueleto. Assim, um elevado número de estudos de associação global do genoma (GWAS) foram realizados nos últimos anos. Essas análises identificaram mais de 20 genes que estão associados com alterações na DMO. Vários desses genes se agrupam em quatro vias biológicas: a via endócrina da vitamina D, a via endócrina do estrogênio, a via de sinalização da wnt- β -catenina e a via RANKL–RANK–OPG. No entanto, coletivamente esses genes são responsáveis por apenas uma pequena porcentagem na variabilidade da DMO. Então, no momento, parece pouco provável que o teste genético possa melhorar o poder preditivo de algoritmos utilizados para identificar pacientes com risco elevado de fraturas. Alguns fatores genéticos também podem explicar as diferenças raciais significativas na densidade óssea e na incidência de fraturas. Os indivíduos de ascendência africana ou polinésia têm maior massa óssea do que europeus e asiáticos.

O peso corporal possui uma importante influência sobre a densidade óssea, com pessoas mais pesadas tendo maior massa óssea e menor risco de fratura do que aquelas que são magras e/ou estão abaixo do peso. A relação entre peso corporal e densidade óssea é provavelmente mediada de diversas formas, incluindo a carga mecânica no osso, as ações no esqueleto de hormônios afetados pelo estado nutricional e as ações das adipocinas produzidas pelo tecido adiposo.

Apesar da contínua discussão a respeito do que constitui uma ingestão adequada de cálcio nas diferentes fases da vida, o impacto da ingestão de cálcio na densidade óssea e no risco de fratura é provavelmente pequeno em um consumo acima de 10mmol (400mg)/24h (populações da África e Ásia parecem manter uma saúde óssea satisfatória com um consumo abaixo de 10mmol/24h). A insuficiência de vitamina D (25-hidroxivitamina D plasmática <50nmol/L) ou sua deficiência (<25nmol/L), o que é comum nos contextos de pigmentação da pele e privação solar, podem contribuir para a redução da massa óssea.

Há um grande estudo sobre a relação da atividade física com a densidade óssea. Os estudos transversais estão sujeitos a vários vieses, mas a maioria dos estudos de intervenção prospectivos indicam que esta variável contribui de forma moderada nas diferenças de densidade óssea existentes em mulheres pós-menopausa. No entanto, estudos prospectivos indicam que exercícios de levantamento de peso aumentam a massa óssea no esqueleto pré-púbere.

A idade possui um efeito importante sobre a densidade óssea em ambos os sexos e também contribui para a fragilidade esquelética, independentemente da DMO. No fêmur proximal, a perda da densidade mineral óssea começa em ambos os sexos na terceira e quarta décadas, enquanto que nas mulheres a DMO na coluna lombar é provavelmente estável até a perimenopausa.

A perda de hormônios sexuais tem um efeito deletério sobre a massa óssea em qualquer momento em que ocorra. Tanto em homens quanto em mulheres é a deficiência de estradiol que parece ser crítica. Homens com mutação de inativação nos genes que codificam tanto a aromatase quanto o receptor de estrogênio apresentam baixa densidade mineral óssea, apesar da presença de concentrações normais ou elevadas de testosterona. Nas mulheres, menarca tardia e episódios de amenorreia com deficiência de estrogênio reduzem a massa óssea tanto quanto a menopausa precoce. A amenorreia com deficiência de estrogênio pode surgir a partir de um grande número de causas ([Quadro 31.3](#)). No sub-peso, o próprio baixo peso corporal tem um efeito sobre a densidade óssea. O tecido adiposo é um local de importante produção de estrona e uma alta massa de gordura está associada com concentrações circulatórias mais elevadas de um número de fatores ósseos anabólicos, incluindo a insulina, a amilina e a leptina. O tabagismo acelera o metabolismo dos estrógenos para formas inativas e está associado à redução de peso corporal e à menopausa precoce, além de poder inibir diretamente a função osteoblástica: consequentemente a DMO tende a ser menor em fumantes do que em não fumantes.

QUADRO 31.3

Causas de amenorreia e deficiência de estrogênio em mulheres jovens que são associadas à redução da densidade óssea

Insuficiência ovariana

- Menopausa prematura
- Ooforectomia
- Quimioterapia

Disfunção hipotálamo-pituitária

- Amenorreia relacionada ao peso
- Hiperprolactinemia

Diversas condições patológicas também podem ter efeitos significativos sobre a DMO (Quadro 31.2). O álcool parece atuar como uma toxina para os osteoblastos e consumos elevados estão também associados a doenças hepáticas e hipogonadismo. Os glicocorticoides causam perda óssea através da inibição da atividade osteoblástica e osteocítica, da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção tubular renal de cálcio. Os glicocorticoides podem estimular direta ou indiretamente tanto o hiperparatireoidismo quanto a reabsorção óssea e, em homens, eles estão associados a reduzidas concentrações de testosterona no plasma.

Investigação e diagnóstico

Nos últimos anos, tem havido um movimento para caracterizar a osteoporose como uma doença, com o intuito principal de que seja levada a sério por médicos, pacientes e autoridades reguladoras. No entanto, isso pode ser contraproducente para a compreensão da natureza dessa condição, uma vez que o processo de perda óssea é universal. Portanto, a questão-chave muitas vezes não é tanto o diagnóstico (necessário no contexto da doença), mas sim a avaliação do risco de fratura e, em seguida, a determinação de quais as intervenções apresentam bom custo-benefício para um determinado nível de risco. O risco de fratura pode ser avaliado a partir de fatores clínicos de risco (discutidos anteriormente) e da medição da densidade mineral óssea.

Fatores clínicos de risco de fratura

Os fatores clínicos de risco de maior importância incluem idade, peso, histórico familiar e tabagismo. No entanto, o indicador mais forte de fraturas futuras é uma história anterior de fratura. A presença de uma vértebra deformada em um raio-X lateral de coluna ou de tórax aumenta o risco de fratura futura em até cinco vezes e um efeito semelhante é visto no caso de um histórico de fraturas em outros locais. Portanto, o tratamento é, por vezes, indicado logo após a fratura, mesmo que a densidade mineral óssea não esteja particularmente baixa.

Densidometria óssea

Há uma relação inversa contínua entre risco de fratura e DMO. A metodologia melhor validada para avaliar a DMO é a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA). Utilizando essa tecnologia, a diferença de um desvio-padrão na densidade óssea da população (cerca de 10%) está associada com uma diferença de duas vezes o risco de fratura. A maioria dos locais de medição da densidade óssea dão uma previsão do risco global de fratura. No entanto, a fratura em um determinado local é melhor prevista pela mensuração da densidade óssea nesse local: por exemplo, a densidade óssea do quadril prevê o risco de fratura de quadril melhor do que medições de outros locais. Os locais mais comumente avaliados são o quadril e a coluna. O fato de que as fraturas de quadril são numericamente as fraturas osteoporóticas mais importantes corrobora a escolha do local como o preferido para realizar medições. Todavia, a precisão de medida é maior na coluna vertebral e o osso trabecular da coluna responde mais rapidamente tanto às doenças quanto às intervenções terapêuticas. Com o avançar da idade, a importância das varreduras vertebrais diminui por causa de artefatos associados à degeneração articular e à doença do disco intervertebral. Devido a essas questões conflitantes, é prática comum medir a densidade óssea tanto na coluna lombar quanto no fêmur proximal. No passado, o antebraço era um local comum para a medição, pois era a única maneira tecnicamente viável. Densidômetros modernos também podem realizar medições no antebraço, mas não há nenhuma razão para preferi-lo em relação à coluna e ao quadril quando as medições desses locais estão disponíveis.

Os valores absolutos de densidade óssea não são comparáveis entre os diferentes locais anatômicos, as técnicas de mensuração e o tipo de densitômetro. Esse problema foi resolvido por meio de relatórios de densidade óssea da população jovem saudável, utilizando-se unidades de desvio-padrão (índice T). A definição de osteoporose baseada na DEXA pode ser utilizada como o limite para a intervenção. No entanto, isso não leva em conta o fato de que fatores clínicos de risco multiplicam o risco estimado a partir das medições de densidade óssea. Por exemplo, um índice T de $-2,5$ em uma mulher de 80 anos com uma história de fratura vertebral está associado a um risco consideravelmente maior de fratura ao longo do próximo ano do que a mesma densidade em uma mulher de 50 anos sem histórico de fratura.

Atualmente é prática padrão combinar fatores clínicos de risco com DMO em algoritmos que produzem estimativas de risco de fratura absoluta. Exemplos disponíveis gratuitamente na internet incluem o FRAX (patrocinado pela OMS) e o Garvan Fracture Risk Predictor. Um risco de fratura de quadril de dez anos de mais de 3% ou um risco de fratura osteoporótica de mais de 15-20% são normalmente tomados como indicações para uma intervenção farmacêutica, mas esses limites são obviamente influenciados pelo custo e pela segurança das intervenções, em comparação com sua eficácia. Das outras modalidades disponíveis para a avaliação da DMO, a tomografia computadorizada (CT) é raramente utilizada, por causa da

necessidade de envolvimento de maior exposição à radiação, e métodos baseados em ultrassonografia (p.ex. do osso calcâneo) não foram extensivamente validados.

Investigação bioquímica

As investigações necessárias em um paciente que possui osteoporose vão depender da extensão em que a baixa massa óssea pode ser contabilizada por informações já disponíveis. Dessa forma, em um sujeito idoso ou alguém que tenha recebido terapia com glicocorticoides em altas doses de longo prazo, pode haver pouca necessidade de mais investigações. No entanto, em indivíduos jovens cuja densidade óssea está claramente abaixo do normal sem causa aparente, uma investigação mais extensa de uma anormalidade subjacente é apropriada. A investigação depende, assim, de seu contexto clínico (Quadro 31.2). Podem ser apropriadas mensurações das concentrações de hormônios sexuais (particularmente no homem), tireoide, provas de função hepática e renal, cortisol plasmático e urinário, cálcio plasmático, albumina e fosfato, 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), eletroforese de proteínas séricas e urinárias, marcadores de doença celíaca, triptase sérica (para diagnosticar mastocitose) e hemograma completo.

Ainda há muito debate a respeito da utilidade de marcadores de remodelação óssea no tratamento da osteoporose (Tabela 31.2). Os usos potenciais incluem tanto o prognóstico (previsão de fratura, seleção de pacientes para tratamento, previsão de resposta ao tratamento) quanto a terapêutica (seleção, acompanhamento de adesão e eficácia do tratamento). Atualmente, há pouca evidência convincente para o uso de marcadores bioquímicos na maioria dos cenários clínicos, mas estas são áreas ativas de pesquisa e mais dados devem surgir.

TABELA 31.2 Usos potenciais dos marcadores de remodelação óssea na osteoporose

Questão clínica	Utilidade do teste
Diagnóstico da osteoporose ou predição da massa óssea	Nenhuma
Predição de fratura e seleção de pacientes para terapia	Possível utilidade, mas ainda não validada
Seleção do tipo de terapia	Interesse teórico, ainda não validado
Monitoramento da adesão ao tratamento	Possui utilidade
Monitoramento da efetividade do tratamento	Possível utilidade, em conjunto com medição da massa óssea
Predição de mudança da massa óssea durante o tratamento	Correlação razoável em alguns estudos
Determinação da duração das “férias da medicação” em pacientes submetidos a terapias antirreabsortivas de longo prazo	Possui utilidade

Há a preocupação de que a supressão a longo prazo da remodelação óssea com bisfosfonatos potentes possa aumentar o risco de osteonecrose dos maxilares e de fraturas femorais subtrocantéricas. Embora a importância dessas questões continue a ser debatida, atualmente é recomendado “tirar férias dos medicamentos” após 5-10 anos de tratamento com bisfosfonatos; marcadores de remodelação óssea têm um importante papel na decisão de quando o tratamento deve ser reintroduzido.

O valor dado à medição de 24h do cálcio urinário em pacientes com osteoporose é limitado. A excreção de cálcio na urina reflete uma interação entre a ingestão de cálcio, a fração intestinal absorvida, a reabsorção óssea e a reabsorção tubular renal, não sendo possível separá-las sem realizar outras investigações. A relação cálcio:creatinina na segunda amostra de urina da manhã em jejum é um indicador pobre da taxa de reabsorção óssea, mas permite o cálculo dos índices de metabolismo de cálcio renal – ainda que estes raramente sejam necessários no controle da osteoporose.

A eficiência de absorção de cálcio intestinal pode ser medida em alguns poucos centros. No entanto, existem dificuldades práticas para a realização desses testes (Cap. 6) e não há evidências claras de que esta abordagem seja um indicador útil para a seleção do tratamento ou que melhore os resultados do tratamento.

Outras investigações

A história clínica deve incluir uma avaliação da ingestão dietética recente e passada de cálcio. A presença de fraturas deve ser confirmada radiologicamente e as radiografias devem ser examinadas para buscar evidências de outras anomalias, particularmente a possibilidade de sinais de malignidade. O uso de *scanners* com isótopos também é útil na detecção de metástases. A biópsia óssea raramente é necessária para diagnosticar patologias, como osteomalácia ou mastocitose, e é reservada para pacientes com apresentações atípicas, em que há um alto índice de suspeita de alguma outra anormalidade subjacente (Apêndice 31.1).

Tratamento

O tratamento da osteoporose envolve um certo número de estratégias, que têm como intuito reduzir o risco futuro de fratura no indivíduo. Elas podem ser divididas em mudanças no estilo de vida (muitas delas aplicáveis à toda a população), cálcio via oral, suplementação de vitamina D (em indivíduos com baixa ingestão) e medidas farmacológicas. Essa última, sendo mais cara e suscetível a efeitos colaterais, deve ser reservada para pessoas com riscos moderadamente elevados ou absolutos de fratura. Além disso, é importante a minimização da exposição a medicamentos (particularmente os glicocorticoides) que são tóxicos para o esqueleto.

Mudanças no estilo de vida

Intervenções no estilo de vida que podem ser recomendadas a todos os pacientes incluem manter o peso corporal ideal ao longo da vida, manter as concentrações normais dos hormônios sexuais desde a puberdade até o final dos quarenta anos (como evidenciado em mulheres pela menstruação normal), praticar exercícios de levantamento de peso regular, evitar fumar e evitar a ingestão elevada de álcool. O exercício pode ser particularmente importante durante a infância e a adolescência, quando o esqueleto é muito responsivo às cargas que lhe são submetidas. A realização de exercícios vigorosos em mulheres na pós-menopausa produz mudanças na densidade óssea de apenas uma pequena porcentagem delas, porém exercícios regulares, através do aumento do condicionamento físico, podem também diminuir o risco individual de quedas.

Cálcio e vitamina D

Enquanto o bloco de construção fundamental do osso é o colágeno, o cálcio é também um importante componente e o seu fornecimento na dieta tem sido sugerido como um fator limitante para o crescimento e a manutenção ósseos. A média da ingestão de cálcio por mulheres ocidentais na pós-menopausa é de 17,5-22,5mmol (700-900mg)/24h e há evidências de que, aumentando-se esse consumo para 25mmol (1g)/24h, haja uma redução de ~50% da perda óssea pós-menopausa, embora a suplementação de cálcio sozinha não seja capaz de prevenir completamente a perda óssea pós-menopausa. O risco de fratura aparentemente é reduzido em ~10% com suplementos de cálcio. No entanto, as provas que sugerem essa prevenção de fraturas também demonstram um aumento do risco de infarto do miocárdio em cerca de 25% e de acidente vascular cerebral em cerca de 15%, o que leva a uma negação de qualquer benefício potencial. Esses riscos não foram demonstrados com a ingestão *dietética* de cálcio, portanto, o aumento modesto de cálcio na dieta deve ser um caminho mais seguro a se seguir do que o uso de suplementos minerais.

A deficiência de vitamina D é extremamente comum entre os idosos frágeis, como resultado de baixos níveis de exposição solar. Em casos graves, pode acelerar a perda óssea e também contribuir para a fraqueza muscular, aumentando os riscos de quedas. Em casos de suspeita, pode-se confirmar com medições dos níveis séricos de 25(OH)D. O consenso atual é que as concentrações plasmáticas ideais deste composto são pelo menos acima de 50 e provavelmente acima de 70nmol/L, embora algumas autoridades defendam concentrações plasmáticas tão elevadas quanto 100nmol/L. A deficiência de vitamina D pode ser prevenida ou tratada com calciferol oral (pelo menos 500–1.000U/dia ou, mais convenientemente, 50.000U/mês). Há evidências, em estudos controlados e randômicos em idosos frágeis marcadamente deficientes, de que o fornecimento de suplementação de cálcio e calciferol reduz, em mais de um quarto, o risco de fraturas de quadril. O uso de potentes metabólitos de vitamina D, tais como o calcitrol, é mais caro, apresenta maiores risco de causar hipercalcemia ou hipercalcúria, além de possuir um benefício clínico incerto.

Medidas farmacológicas

Bisfosfonatos. O tratamento farmacológico da osteoporose é atualmente dominado pelos bisfosfonatos. Eles são sais de fosfato relativamente simples que possuem uma afinidade muito elevada pela superfície óssea, mas são muito fracamente absorvidos pelo trato intestinal. Dessa forma, apenas 1-2% da dose oral é absorvida, sendo metade rapidamente depositada sobre a superfície óssea e a parte restante, eliminada de forma inalterada na urina. Quando os osteoclastos reabsorvem o osso, eles ingerem bisfosfonato e são efetivamente intoxicados por ele. Isso reduz a quantidade de reabsorção óssea (os marcadores de reabsorção óssea diminuem em torno de 50–80%) e conseqüentemente repara o desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea. O bisfosfonato permanece presente sobre a superfície óssea por muitos anos e é gradualmente incorporado na sua estrutura, de modo que ele pode inibir ciclos de remodelação que ocorram anos após o período de uso. Assim, os bisfosfonatos possuem um longo tempo de ação e sua administração intermitente é eficaz. O zoledronato, por exemplo, pode ser administrado raramente, como uma vez a cada 2–3 anos por infusão intravenosa, e produz alterações na densidade óssea comparáveis ou superiores às observadas após dosagem oral semanal com alendronato.

A baixa disponibilidade oral de bisfosfonatos é uma questão crítica na sua utilização. Eles devem ser tomados em jejum, apenas com água, para serem absorvidos. Os aminobisfosfonatos, como o alendronato e o risedronato, podem causar esofagite e úlceras gástricas, de modo que os pacientes não devem deitar-se entre 30 e 60 minutos após a administração oral, uma vez

que isso pode permitir o refluxo do comprimido para o esôfago. Este não parece ser um problema para o bisfosfonato menos potente, não amino, etidronato.

Um fenômeno comum após a primeira exposição intravenosa (e, ocasionalmente, oral) aos bisfosfonatos com nitrogênio é uma “resposta de fase aguda” com febre, mialgia e dor de cabeça por 24-48h. Essa resposta é mediada pela liberação de TNF α e interleucina (IL)-6 por células T do sangue. Embora por vezes desagradável, a reação é transitória e não tende a se repetir nas doses subsequentes.

A utilização de bisfosfonatos potentes em mulheres pós-menopausa resulta em um aumento na densidade óssea comparável à produzida por terapia de substituição hormonal. A reabsorção óssea é reduzida em mais do que a metade, e o risco de fraturas de quadril, coluna e antebraço é reduzido em ~50%. Embora haja uma série de ensaios que avaliem os efeitos dos bisfosfonatos no risco de fratura ao longo de períodos de três a quatro anos, existem apenas dados limitados disponíveis de estudos de longo prazo. Os dados disponíveis sugerem que a eficácia anti-fratura é mantida com o uso prolongado.

Dos bisfosfonatos atualmente disponíveis, as evidências de eficácia anti-fratura são mais fortes para o alendronato (convenientemente administrado com uma dose semanal), o risedronato (semanal) e o zoledronato intravenoso (anual), cada qual demonstrando prevenir tanto fraturas vertebrais quanto não vertebrais em pacientes com osteoporose e tratados com glicocorticoides, assim como em homens e mulheres pós-menopausa. Dessa forma, esses bisfosfonatos são atualmente a terapia de escolha em todas as formas de osteoporose.

Após a interrupção dos bisfosfonatos, a reabsorção óssea aumenta até certo ponto, mas, até vários anos após a interrupção do uso a longo prazo de alendronato e zoledronato, marcadores de remodelação óssea não retornaram à quantidade inicial. O mesmo é verdade para a densidade óssea, que declina lentamente depois da retirada desses agentes. Essa ação de duração prolongada é uma consequência do longo tempo residual dos bisfosfonatos no osso e levanta questões importantes (ainda sem resposta) sobre a duração ideal da terapia contínua. Há um consenso geral de que esses agentes devem ser utilizados continuamente por um período de cinco anos. Além disso, alguns especialistas reduzem a dose, enquanto outros optam ou por nenhuma mudança ou por um período sem tratamento. Atualmente, não há nenhuma evidência clara para determinar o que é ótimo. O risedronato e o ibandronato possuem um efeito de substituição mais rápido, o que muitas vezes vai exigir a reinstalação terapêutica em 6–12 meses de interrupção do tratamento.

Terapia de reposição hormonal. A terapia de reposição hormonal (TRH) foi a intervenção mais utilizada durante muitos anos para a prevenção e o tratamento da osteoporose, mas acabou sendo substituída pelos aminobisfosfonatos, pela demonstração de sua eficácia anti-fratura e porque o estudo *Women's Health Initiative* gerou uma mudança significativa nas atitudes em relação à terapia de reposição hormonal. Por um lado, ela demonstrou claramente que a TRH reduz a incidência de fraturas, incluindo as fraturas de quadril. Por outro, ela levantou preocupações em relação à segurança, especialmente em relação às doenças cardiovascular e cerebrovascular, ao câncer de mama e ao tromboembolismo venoso. O entusiasmo público e profissional para o uso de TRH no controle da osteoporose diminuiu, porque o grupo etário mais velho, em quem o risco de fratura osteoporótica é alto, é o mesmo grupo em que a doença vascular é uma grande preocupação.

Se mulheres na pós-menopausa precoce exigem intervenções para a osteoporose, a TRH ainda pode ser uma opção razoável, embora o equilíbrio entre riscos e benefícios da TRH nas mulheres pós-menopausa mais jovens (<50 anos) seja incerto e os bisfosfonatos sejam também adequados para utilização nesse contexto. Os efeitos cardiovasculares e esqueléticos das preparações estrogênicas transdermais não foram avaliados em grandes estudos randômicos. Ao contrário dos bisfosfonatos, os efeitos do estrogênio sobre o osso podem desaparecer dentro de alguns meses após a interrupção do tratamento; dessa forma, é improvável ocorrer uma redução no risco de fraturas a longo prazo.

Moduladores seletivos do receptor de estrogênio. Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (MSREs) são uma nova classe de fármacos com atividade mista de agonista/antagonista estrogênico que varia de acordo com o tecido. Assim, o raloxifeno (um protótipo de MSRE) atua como um agonista de estrógeno no osso, mas como um antagonista na mama e no endométrio. O raloxifeno reduz a reabsorção e aumenta a densidade óssea, mas é menos potente do que qualquer estrogênio ou bisfosfonato. Ele diminui a incidência de fraturas vertebrais, mas não foi provado ter qualquer efeito sobre fraturas não vertebrais. Ele reduz substancialmente a incidência de câncer de mama e não influencia significativamente no risco de doença vascular. O basodoxifeno possui efeitos semelhantes e está sendo desenvolvido para uma coadministração com estrógeno, aumentando assim os seus efeitos ósseos e bloqueando os efeitos proliferativos de estrógeno sobre a mama e células do endométrio através da ação antiestrogênica do MSRE. O lasofoxifeno é o único MSRE que parece reduzir o risco de fraturas não vertebrais, mas não está claro se esse fármaco chegará ao mercado.

Hormônio da paratireoide. Preparações com hormônio da paratireoide (PTH), PTH(1-34) (teriparatida) ou PTH(1-84), foram as primeiras terapias anabolizantes a serem aprovadas para o tratamento da osteoporose. Quando administradas como uma injeção diária, produzem aumentos significativos na DMO em porções esqueléticas contendo predominantemente osso trabecular e aumentos menos acentuados no osso cortical, além de reduzirem a incidência de fraturas de forma mais expressiva

do que as vistas com outros agentes disponíveis. O uso do PTH é restrito a um período de 1,5–2 anos por causa da alta incidência de osteossarcoma em estudos toxicológicos em ratos, mas este problema não foi observado no uso humano. Ao contrário dos agentes anti-reabsorção, ele provoca um *aumento* contínuo dos marcadores de formação e reabsorção. As práticas para combinar o PTH com antirreabsortivos variam: a coadministração com o alendronato pode atenuar os efeitos anabólicos, embora isso não pareça ocorrer na combinação com o zoledronato. Os efeitos anabólicos se dissipam rapidamente após a interrupção do tratamento, portanto é importante garantir os ganhos na DMO com uma terapia antirreabsortiva subsequente.

Outros tratamentos farmacológicos. O cátion bivalente do estrôncio (sob a forma de ranelato de estrôncio) tem mostrado prevenir as fraturas vertebrais e não vertebrais, embora os efeitos sobre a fratura de quadril tenham sido visualizados em análise *post hoc*. O mecanismo de ação do estrôncio no osso não é compreendido, mas uma parte do aumento da DMO que ele produz é artefactual, resultante da substituição de íons cálcio por íons estrôncio mais pesados na hidroxiapatita. A medida da DMO em pacientes tratados com estrôncio deve ser ajustada para o teor de estrôncio esquelético.

O *denosumab* é um anticorpo monoclonal contra o fator osteoclastogênico, RANKL. Ele produz reduções profundas na reabsorção e na formação óssea, resultando em aumentos na DMO e diminuições nas taxas de fraturas comparáveis às dos bisfosfonatos potentes. Ele é administrado através de injeções cutâneas semestrais, porém há uma rápida perda do efeito de 6 a 8 meses após a injeção, com uma recuperação da remodelação óssea durante esse período. Por isso, é muito importante dar continuidade ao tratamento para obter-se uma eficácia anti-fratura.

A *cathepsina K* é a principal enzima osteoclástica envolvida na degradação do colágeno tipo I. Por conseguinte, é um alvo óbvio para um agente anti-reabsorção. Vários estudos iniciais nesta área foram abandonados por causa da especificidade insuficiente dos compostos investigados. O odanacatib, inibidor da cathepsina K, tem demonstrado aumentos anuais significativos na densidade óssea em estudos fase 2. Um grande estudo fase 3 com o objetivo de determinar a eficácia anti-fratura está em fase de conclusão. As concentrações de fosfatase ácida resistente ao tartarato tipo 5b não são suprimidas (os osteoclastos continuam numerosos na superfície óssea, embora sua atividade de reabsorção esteja acentuadamente reduzida) e a supressão de marcadores de remodelação óssea com o uso do odanacatib é menos acentuada do que a observada com outros agentes anti-reabsorção; em particular, a supressão da formação óssea parece diminuir após 2–3 anos. A descontinuação do tratamento é acompanhada por um rápido aumento nos marcadores de remodelação óssea.

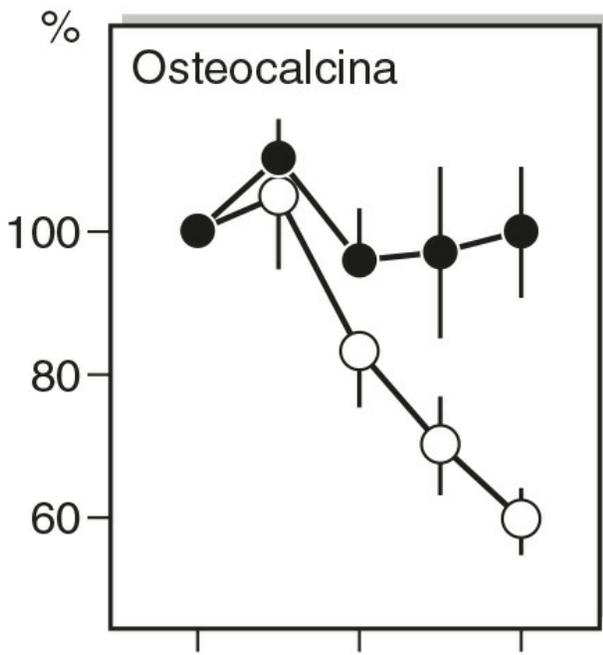
Nos últimos anos, a via wnt-LRP5 emergiu como um regulador crítico da formação óssea. A atividade dessa via é regulada pela esclerostina, um inibidor secretado pelo osteócito. Inúmeros estudos estão explorando a eficácia de anticorpos monoclonais dirigidos contra o sclerostin como anabólicos ósseos. Estudos fase 1 e 2 sugerem que estas poderiam ser as drogas anabolizantes mais eficazes já desenvolvidas; os resultados de estudos fase 3 são aguardados.

No passado, fluoreto de sódio e calcitonina foram amplamente utilizados para tratar a osteoporose, mas falta uma boa evidência da eficácia anti-fratura para ambos e o flúor interfere na mineralização óssea normal. Como resultado, ambos os agentes deixaram de ser utilizados.

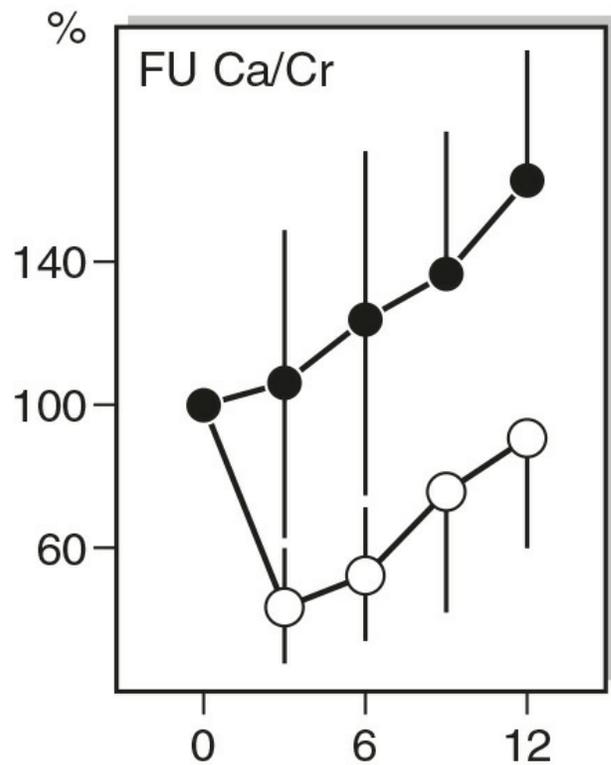
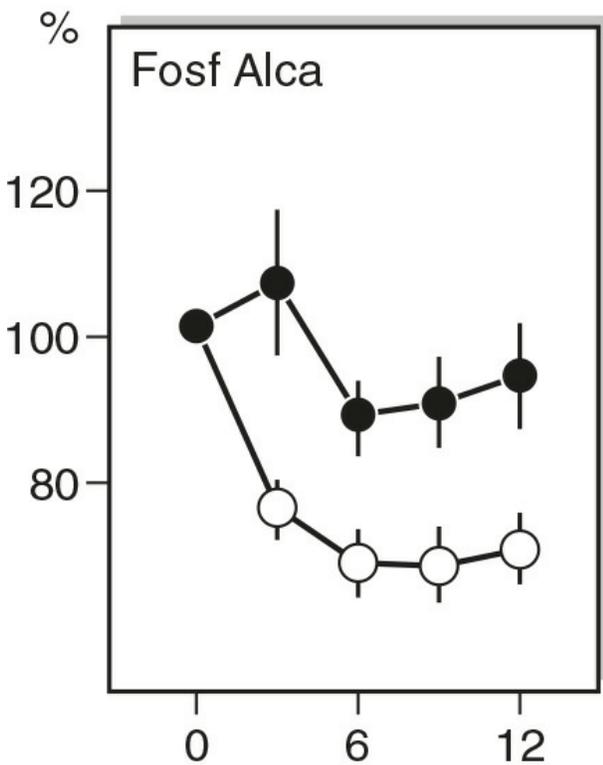
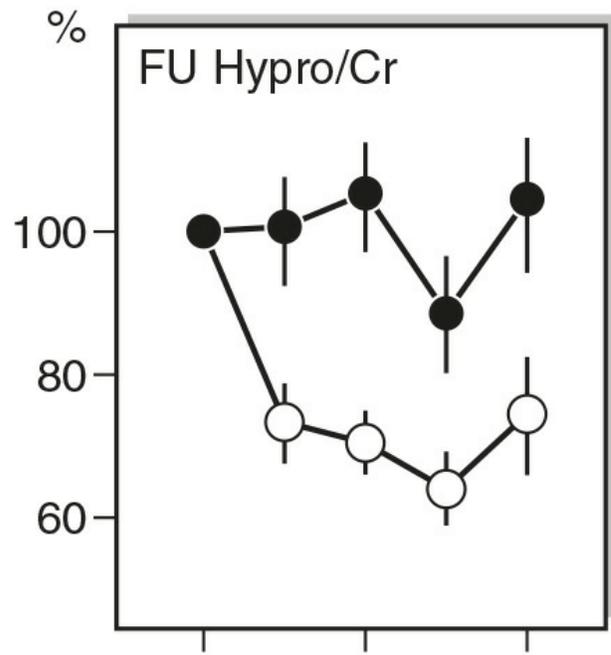
Respostas bioquímicas aos tratamentos

Agentes antirreabsorção tais como a TRH, os MSREs e os bisfosfonatos produzem uma redução rápida (dentro de semanas) em índices de reabsorção óssea, seguida por uma queda mais lenta em índices de formação óssea (Fig. 31.7). Efeitos semelhantes são observados em homens com hipogonadismo tratados com reposição de testosterona. Esses efeitos são mantidos durante a duração do tratamento e, no caso de bisfosfonatos potentes, que têm longo tempo de retenção esquelética, podem persistir por períodos de tempo consideráveis (meses ou anos) após a terapia ser finalizada. Os bisfosfonatos mais potentes atualmente disponíveis podem reduzir os marcadores de reabsorção óssea em até 80% dos níveis iniciais. O *denosumab* pode produzir maior diminuição da reabsorção óssea e a maioria dos pacientes apresentam marcadores de reabsorção indetectáveis nas primeiras semanas após a injeção. Em contraste, o inibidor da cathepsina K *odanacatib* só reduz marcadores de reabsorção óssea em cerca de 50%, com um pequeno declínio nos marcadores de formação. As concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo também podem cair durante a fase inicial da terapia anti-absortiva, mas geralmente se recuperam sem intervenção específica.

Formação



Reabsorção



Meses

Meses

FIGURA 31.7 ■ Mudanças na média (\pm DP) de índices bioquímicos de formação e reabsorção óssea em mulheres na pós-menopausa que receberam placebo ([círculo preenchido]) ou um regime contínuo de estrógeno e progesterona ([círculo não preenchido]). O grupo que recebeu tratamento ativo mostra supressão significativa tanto da reabsorção quanto da formação óssea. Há uma tendência de atingir um patamar nesses índices quando um novo estado de equilíbrio é atingido. Nota-se que a variação da relação cálcio/creatinina urinária em jejum (FU Ca/Cr) é consideravelmente maior do que na hidroxiprolina/creatinina urinária em jejum (FU Hypo/Cr). (Dados de Christiansen C, Riis BJ 1990 17 β estradiol and continual norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 71:836–841.)

O tratamento intermitente com PTH produz alterações bioquímicas caracterizadas por um aumento inicial nos marcadores de formação óssea (P1NP, p.ex. tipicamente em dobro), o que reflete a ativação primária de osteoblastos. Um menor aumento da atividade osteoclástica segue como fenômeno secundário. A concentração plasmática de 1,25(OH)₂D aumenta em ~25% e pode haver pequenas quedas de 25(OH)D. A concentração de cálcio no plasma pode aumentar e a de fósforo diminuir durante o tratamento, pois o PTH estimula também a reabsorção tubular renal de cálcio, a fosfatúria (diretamente) e a absorção intestinal do cálcio (indiretamente). Ocasionalmente, uma redução na dose de PTH pode ser necessária devido a uma

hipercalcemia leve. Os dados iniciais com anticorpos anti-esclerostina demonstram grandes aumentos precoces nos marcadores de formação e, surpreendentemente, a inibição de alguns marcadores de reabsorção óssea. Ao longo de meses, ambas as variações tendem a retornar para valores basais.

O tratamento com estrôncio produz alterações inconsistentes em marcadores, porém menores em magnitude do que a maioria dos agentes discutidos anteriormente. Notavelmente, o estrôncio interfere em muitos exames de rotina disponíveis para a avaliação da concentração de cálcio.

A reposição de hormônio de crescimento em adultos que são deficientes melhora a massa óssea, principalmente por estimular o crescimento do osso cortical. O tratamento com hormônio do crescimento induz inicialmente a um aumento nos marcadores de reabsorção óssea e posteriormente a aumentos (~ duas vezes) em marcadores de formação óssea que chegam a atingir um pico de concentração após um ano de tratamento, para, em seguida, diminuírem gradualmente. O pico de osteocalcina aparece tardiamente em comparação a outros marcadores de formação óssea.

OSTEOMALACIA

Osteomalacia é o termo utilizado para descrever a doença resultante da mineralização defeituosa do osso. É um diagnóstico histológico, com base no volume de osteoides não mineralizados, o seu alcance sobre as superfícies ósseas, a sua espessura e a sua taxa de mineralização, avaliado através da marcação com tetraciclina. Se um defeito de mineralização é um diagnóstico possível em um caso incomum, então deve ser realizada uma biópsia (Apêndice 31.1). Em adultos, as aparências radiográficas geralmente não são específicas, mostrando uma osteopenia generalizada ou (em casos severos) um colapso vertebral. As zonas de Looser (pequenas linhas radiolúcidas através do córtex, em ângulo reto em relação ao eixo) são muito sugestivas de osteomalacia, mas ocorrem apenas em uma minoria dos pacientes.

Quando a osteomalacia surge antes que o crescimento esteja completo, as características clínicas e radiográficas diferem daquelas observadas na idade adulta e a condição é chamada de raquitismo. Os processos histológicos que ocorrem na osteomalacia e no raquitismo são semelhantes. Para o recém formado osteoide se mineralizar, suprimentos adequados de minerais (cálcio e fósforo) devem estar disponíveis e a função dos osteoblastos que regulam o processo de mineralização deve estar normal. As causas de osteomalacia são convenientemente classificadas entre aquelas em que há oferta insuficiente de minerais e aquelas em que a função dos osteoblastos está com problema. O primeiro grupo pode ainda ser classificado entre aqueles em que a oferta de cálcio é o fator crítico (hipocalcemia) e aqueles em que a oferta inadequada de fósforo é crítico (hipofosfatemia). As formas hipocalcêmicas (ou calciopênicas) são frequentemente associadas a alterações no metabolismo de vitamina D. As investigações bioquímicas podem sugerir que a osteomalacia está presente e indicar possíveis etiologias, mas não podem provar a sua presença. No entanto, os resultados bioquímicos nas osteomalacias hipocalcêmicas e hipofosfatêmicas são frequentemente muito característicos, de modo que a biópsia óssea não é necessária em casos de rotina.

Osteomalacia calciopênica

A maioria das causas de osteomalacia calciopênica estão resumidas no [Quadro 31.4](#).

QUADRO 31.4

Causas da osteomalacia calciopênica

Baixa síntese de 25(OH)D e síntese normal de 1,25(OH)₂D

- Baixa ingestão de cálcio
- Quelação do cálcio dietético pelo fitato ou outros fatores
- Baixa exposição à luz solar
- Pós-gastrectomia
- Síndromes de má-absorção (síndrome do intestino curto, doença hepatobiliar, doença pancreática)
- Anticonvulsivantes
- Mutação do gene para 25-hidroxilase (*CYP2R1*)

Síntese normal de 25(OH)D e síntese reduzida de 1,25(OH)₂D

- Doença renal crônica
- Raquitismo vitamina D-dependente tipo I

Síntese normal de 25(OH)D e síntese normal de 1,25(OH)₂D

- Raquitismo vitamina D-dependente tipo II

Deficiência de vitamina D

O raquitismo e a osteomalacia eram endêmicos no Reino Unido e em muitos outros países europeus do século XVII até meados do século XX. Observações científicas cruciais feitas em Viena durante o período pós-guerra, de 1919 a 1922, estabeleceram o papel da vitamina D na etiologia da osteomalacia por privação. Embora tenha sido claramente demonstrado naquela época que era possível curar o raquitismo por privação expondo as crianças à luz solar, bem como pela administração de um fator alimentar solúvel em gordura, a dominância da teoria nutricional levou o fator ativo a ser considerado uma vitamina, isto é, um componente alimentar obrigatório que o corpo não consegue sintetizar. Hoje é claro que sob a influência da luz ultravioleta a pele pode sintetizar a vitamina D₃ (colecalfiferol), precursor do pro-hormônio 25(OH)D, e que as fontes alimentares de vitamina D (principalmente vitamina D₂, a ergocalciferol) são críticas apenas quando a exposição à luz solar é significativamente limitada.

A baixa exposição à luz ultravioleta através da poluição industrial e a prática de envolver os bebês com tecidos podem ter sido importantes durante os anos em que o raquitismo era endêmico e seriam responsáveis por sua maior prevalência nas cidades mais ao norte no Reino Unido. Atualmente, a osteomalacia por deficiência de vitamina D é observada mais comumente em indivíduos que são privados da luz solar por causa da pigmentação da pele, cujas práticas culturais envolvem privação da luz solar, em desnutridos e em idosos institucionalizados. A osteomalacia que ocorre em pacientes com síndromes de má absorção ou após gastrectomia parcial não é facilmente explicada, mas sugere que um fator nutricional é importante. Esse fator é muito provavelmente o cálcio.

A redução na ingestão de cálcio, ou a absorção prejudicada de cálcio, inicialmente causa uma pequena queda na concentração de cálcio ionizado no plasma e um hiperparatireoidismo secundário compensatório. Como consequência, uma maior proporção de 25(OH)D é metabolizado em 1,25(OH)₂D – o hormônio ativo – em vez de em metabólitos inativos, como o 24,25(OH)₂D₃ e o 25,26(OH)₂D₃. No curto prazo, o aumento da produção de 1,25(OH)₂D, através do aumento da absorção intestinal fracionada de cálcio, corrige a hipocalcemia, às custas do modesto hiperparatireoidismo. No entanto, a 1,25(OH)₂D tem um efeito adicional sobre o metabolismo hepático de 25(OH)D, acelerando a depuração metabólica de 25(OH)D para as suas formas dihidroxiladas inativas (Fig. 6.3). Na situação crônica, a contínua produção crescente de 1,25(OH)₂D eventualmente esgota o 25(OH)D disponível. Uma vez que as concentrações de 25(OH)D tenham caído para além de um ponto crítico, a síntese de 1,25(OH)₂D pode tornar-se insuficiente para manter uma absorção adequada de cálcio, tornando-se evidente uma hipocalcemia. O fósforo plasmático também fica reduzido por causa da diminuição da absorção intestinal e dos efeitos do hiperparatireoidismo. Com quantidades insuficientes de cálcio e/ou fósforo disponíveis para a mineralização, ocorre o quadro de osteomalacia.

Osteomalacia e baixas concentrações plasmáticas de 25(OH)D também são encontradas em alguns pacientes submetidos à terapia de longo prazo com anticonvulsivantes. A indução de enzimas hepáticas pelos anticonvulsivantes e a rápida eliminação de 25(OH)D são importantes, porém as pessoas mais propensas a desenvolver essa síndrome são pacientes institucionalizados que têm exposição limitada à luz solar. O transporte intestinal do cálcio pode ser prejudicado diretamente pela fenitoína. Um paciente na Nigéria com grave raquitismo/osteomalacia e baixa concentração sérica de 25(OH)D foi diagnosticado como sendo homozigoto para uma mutação genética que inativa o gene *CYP2R1*, o qual codifica a principal enzima responsável pela atividade da 25-hidroxilase.

A osteomalacia em pessoas de origem sul-asiáticas é multifatorial. Além da diminuída síntese dérmica de vitamina D, a dieta tradicional tem um elevado teor de fatores quelantes de cálcio, como o fitato, que limitam a disponibilidade do cálcio ingerido. Em grupos com uma alta prevalência de osteomalacia, a doença pode ser agravada por falta de sol no inverno e em períodos em que há aumento da necessidade de vitamina D: infância, adolescência e gravidez.

As características clínicas da osteomalacia por privação em adultos incluem dor óssea, miopatia proximal e fraturas. A dor nos ossos e a miopatia são muitas vezes negligenciadas e sua gravidade só é levada em consideração quando a cura é efetiva. A etiologia da miopatia é desconhecida. Ela não é uma característica de hipocalcemia e não invariavelmente ocorre em outros tipos de osteomalacia. Em crianças, o raquitismo pode resultar também em dificuldade ao andar, retardo do crescimento, pernas arqueadas e alargamento das junções costocodrais.

Defeitos na síntese ou na ação de 1,25-diidroxivitamina D

A osteomalacia e o raquitismo podem resultar da deficiência da enzima renal 1 α -hidroxilase, tendo como resultado uma falha na síntese de 1,25(OH)₂D ou um defeito na ação desta devido a anormalidades no receptor. A deficiência da enzima renal 1 α -hidroxilase pode ser adquirida na doença renal crônica (DRC, veja a seguir) ou pode ocorrer como uma doença autossômica recessiva rara, conhecida como raquitismo vitamina D-dependente tipo I (VDDR). Clinicamente, essas crianças desenvolvem raquitismo nos dois primeiros anos de vida. A síndrome VDDR tipo II é também uma doença autossômica recessiva rara, frequentemente associada a alopecias totais, mas, por outro lado, com um quadro clínico semelhante ao VDDR tipo I. Ela é causada por uma anomalia no receptor de 1,25(OH)₂D, resultante de mutações nos domínios de ligação ao DNA ou de ligação

ao hormônio, o que resulta em uma resistência ao hormônio no órgão-alvo. A resistência adquirida ao 1,25(OH)₂D tem sido observada em casos de doença celíaca não tratada, em que a mucosa intestinal é muito anormal e a absorção de cálcio e de fósforo é prejudicada.

Investigações laboratoriais

As investigações laboratoriais relevantes estão resumidas na [Tabela 31.3](#). É importante notar que a concentração de cálcio no plasma pode ser normal na fase precoce de deficiência de vitamina D. A hipofosfatemia devido ao hiperparatireoidismo e à absorção de fósforo intestinal reduzida pode ocorrer em qualquer tipo de osteomalacia hipocalcêmica. No entanto, existem alguns pacientes, com uma aparente resistência renal aos efeitos do PTH, que não se tornam hipofosfatêmicos quando deficientes em 25(OH)D. Esses pacientes apresentam hipocalcemia e hiperfosfatemia marcadas com o aumento das atividades de ALP no plasma.

TABELA 31.3 Bioquímica típica e achados histológicos nas formas hipocalcêmicas e hipofosfatêmicas da osteomalacia e do raquitismo

	Cálcio plasmático	Fósforo plasmático	TmP/ TFG urinário	PTH plasmático	Fosfatase alcalina plasmática	25(OH)D plasmático	1,25(OH) ₂ D plasmático	Histologia óssea
Deficiência de vitamina D Inicial	N	↓/N	↓	↑	↑	↓	↑	HPT
Avançada	↓	↓/N	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↓/N	OM, HPT
Raquitismo vitamina D-dependente tipo I	↓	↓/N	↓	↑↑	↑↑	N	↓↓	OM, HPT
Raquitismo vitamina D-dependente tipo II	↓	↓/N	↓	↑↑	↑↑	N	↑↑	OM, HPT
Perda renal de fósforo (alto FGF 23)	N	↓↓	↓↓	N	↑	N	↓	OM
Perda renal de fósforo (baixo FGF 23)	N	↓↓	↓↓	N	↑	N	↑	OM
Hipofosfatemia antiácida induzida	↑/N	↓↓	↑	↓	↑	N	↑	OM

FGF, fator de crescimento fibroblástico; HPT, hiperparatireoidismo; N, normal; OM, osteomalacia.

Todos os marcadores de remodelação óssea, com exceção da osteocalcina plasmática, estão aumentados na osteomalacia por deficiência de vitamina D. Ao avaliar as concentrações plasmáticas de fósforo e ALP, é importante ter em mente os intervalos normais relacionados com a idade para estes índices. A mais importante investigação diagnóstica na deficiência de vitamina D por privação é a medição da concentração sérica de 25(OH)D. A medição de 1,25(OH)₂D é indicada em crianças com raquitismo que não possuem fatores de risco social ou médico para a deficiência de vitamina D e que se apresentam hipocalcêmicas, apesar da concentração normal de 25(OH)D no plasma.

Respostas à terapia

A deficiência de vitamina D deve ser tratada com calciferol. Um tratamento com uma alta dose única (300.000–600.000 unidades orais para um adulto) pode ser mais eficiente do que a suplementação de longo prazo em baixas doses, além de reduzir os problemas de adesão ao tratamento. Pacientes com doenças crônicas podem receber tratamento semanal ou mensal com doses menores ou profilaxias anuais em meados do outono. Há uma acentuada tendência de melhoras espontâneas durante a primavera e o verão. Uma atenção também deve ser dada para problemas subjacentes como a má absorção. A terapia com vitamina D é ineficaz se o teor de cálcio dietético for muito baixo.

Uma terapia eficaz é seguida de mudanças na bioquímica plasmática. A concentração plasmática do cálcio aumenta e o hiperparatireoidismo é corrigido. Um aumento acentuado na concentração plasmática de fósforo ocorre após o início do tratamento e apresenta picos de concentração em 3–5 semanas; posteriormente o fósforo plasmático diminui gradualmente, atingindo a concentração normal após 6–9 meses. A concentração plasmática de 1,25(OH)₂D fica acima do normal durante esse período, mas não há necessidade de medi-la nesta circunstância. A atividade plasmática da ALP geralmente aumenta muitas vezes durante as primeiras duas ou três semanas, mas depois declina exponencialmente em um intervalo de 50–100 dias. Um aumento inicial semelhante nas concentrações plasmáticas de peptídeos de extensão do procolágeno tipo I também pode ser visto. As concentrações de osteocalcina também podem subir transitoriamente, atingindo o pico em cerca de duas semanas após o início do tratamento.

O raquitismo vitamina D-dependente tipo I é melhor tratado com calcitriol oral (50ng/Kg por dia) ou com alfalcidol (100ng/Kg por dia). O raquitismo vitamina D-dependente tipo II pode responder a uma combinação de suplementação de

cálcio e tratamento com doses muito altas de calcitriol (60µg/Kg por dia) ou de alfacalcidol (100µg/Kg por dia).

Qualquer paciente tratado continuamente com doses farmacológicas de qualquer forma de vitamina D corre risco de intoxicação, dessa forma as concentrações plasmáticas de cálcio devem ser monitoradas e as doses ajustadas conforme a necessidade. A toxicidade é particularmente passível de ocorrer conforme as doenças ósseas são curadas e as exigências terapêuticas diminuem.

Osteomalacia hipofosfatêmica

Neste grupo de condições, a baixa concentração plasmática de fósforo é o principal fator subjacente à osteomalacia. Muito raramente, isso pode resultar da ingestão de antiácidos quelantes de fósforo, mas o mais comum é devido à disfunção tubular renal e fosfatúria (expressa como baixa TmP/GFR, ver [Tabela 31.3](#)). As desordens podem ser classificadas como genéticas ou de forma adquirida e se existem ou não outros defeitos tubulares renais associados (aminoacidúria, perda de bicarbonato com acidose sistêmica, glicosúria e hipocalcemia: a síndrome de Falconi). As formas mais frequentemente encontradas estão listadas no [Quadro 31.5](#) e sua etiologia, discutida no [Capítulo 6](#).

QUADRO 31.5

Osteomalacia e raquitismo resultantes da perda de fósforo pelo túbulo renal

Perda de fósforo isolada

Hereditária

- Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X – dominante ligado ao X (307800 – *PHEX*)
- Raquitismo hipofosfatêmico dominante autossômico (193100 – *FGF23*)
- Raquitismo hipofosfatêmico com hipercaleiúria – autossômico recessivo (241530 – *SLC34A3*)
- Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (doença de Dent) – recessivo ligado ao X (182309 – *CLCN5*)
- Raquitismo hipofosfatêmico – autossômico recessivo (241520 – *DMP1*)

Adquirida

- Associada ao tumor: tumor de células mesenquimais, polioestótico
- Fibrodisplasia, neurofibromatose
- Associada a medicamentos: imatinib, ifosfamida, óxido férrico sacarosado

Doença tubular generalizada (síndrome de Fanconi)

Hereditária – diversos tipos diferentes, podendo ser dominante, recessiva ou herança ligada ao X, como:

- Cistinose (219800 – *CTNS*)
- Doença de Wilson (277900 – *ATP7B*)
- Tirosinemia tipo 1 (276700 – *FAH*)
- Síndrome oculocerebrorenal/Doença de Dent-2 (300555 – *OCRL*)
- Intolerância hereditária à frutose (229600 – *ALDOB*)
- Síndrome Fanconi-Bickel (227810 – *GLUT2*)

Adquirida

- Acidose tubular renal (tipo 1 e tipo 2)
- Intoxicação por metais pesados: chumbo, cádmio, mercúrio, platina, urânio
- Medicamentos: cisplatina, 6-mercaptopurina, anfotericina, trimetoprim, pentamidina, tolueno, tetraciclina fora do prazo de validade
- Disproteinemias: mieloma, doença das cadeias leves, amiloidose
- Autoimune-mediadas: lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide
- Nefrite intersticial, transplante renal

Os números entre parênteses após a doença genética indicam a numeração no Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM); o gene para cada doença aparece em itálico.

O aparecimento das doenças hereditárias ocorre geralmente na infância com um quadro clínico semelhante ao do raquitismo devido à deficiência de vitamina D. A forma mais comum de raquitismo hipofosfatêmico hereditário, a ligada ao X, é excepcional na medida em que a miopatia está ausente e que marcadas calcificações de ligamento podem ocorrer. As crianças do sexo masculino são mais severamente afetadas do que as do sexo feminino e sua baixa estatura é a característica mais proeminente.

O desenvolvimento da osteomalacia por hipofosfatemia no adulto geralmente é associado a tumores mesenquimais (osteomalacia oncogênica), que são muitas vezes difíceis de serem identificados por causa de seu pequeno tamanho. Esses tumores secretam fosfatoninas, tais como FGF23, que atuam sobre os túbulos renais e induzem à fosfatúria. Se há apenas um tumor e ele pode ser removido cirurgicamente, então ocorre a cura completa da osteomalacia. Os tumores podem ser identificados por imagens de ressonância nuclear magnética (RNM) ou por cintilografia utilizando-se os isótopos somatostatina ou sestamibi, porém, em uma minoria significativa de casos, mesmo essas técnicas sofisticadas podem ser

inadequadas. As concentrações plasmáticas de FGF23 estão geralmente aumentadas, porém elas decrescem após a ressecção bem sucedida do tumor.

A nefropatia por metais pesados ou por deposição de cadeias leves nos túbulos renais pode causar uma forma adquirida da síndrome de Fanconi com osteomalacia hipofosfatêmica.

Investigação laboratorial

A ocorrência de raquitismo ou osteomalacia em um indivíduo sem evidência de deficiência de vitamina D deve levar em consideração a hipofosfatemia como uma causa. A investigação chave, muitas vezes esquecida, é a medição do fósforo no plasma que, sendo baixo, deve levar à avaliação do fosfato renal. Os achados laboratoriais típicos estão listados na [Tabela 31.3](#). As características bioquímicas essenciais que distinguem a osteomalacia causada por hipofosfatemia devido a uma fuga de fósforo renal da que é causada por uma deficiência em vitamina D são as seguintes:

- Concentração plasmática normal de 25(OH)D
- Baixa TmP/GRF, que persiste após o tratamento da doença óssea
- Ausência de hiperparatireoidismo

As medições de FGF23 no plasma são úteis no diagnóstico da osteomalacia oncogênica e em algumas desordens genéticas. As concentrações plasmáticas de calcitriol são geralmente baixas na osteomalacia por hipofosfatemia como resultado do excesso de atividade da FGF23, mas geralmente altas em condições como a doença de Dent ou o raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria, onde o defeito primário encontra-se nos transportadores de fósforo dos túbulos renais.

Testes especiais são necessários para o diagnóstico de doenças metabólicas raras hereditárias ou adquiridas em que a osteomalacia por hipofosfatemia é parte de uma síndrome de Fanconi mais generalizada.

Tratamento

Quando a osteomalacia por hipofosfatemia ocorre com concentrações muito baixas de calcitriol (normalmente em um contexto de um aumento da atividade de FGF23), o melhor tratamento é a utilização de suplementos de fósforo e derivados 1 α -hidroxilados da vitamina D. Preparações comerciais de dihidrogeno fosfato de sódio estão disponíveis, mas a forma exata do fósforo não é importante. O fósforo (30-120mmol/dia) tem que ser dado frequentemente ao longo do dia para ser eficaz, por causa da sua perda rápida através dos rins. A terapia do fósforo por si só induz ao hiperparatireoidismo, por isso deve-se fazer uso da terapia da vitamina D, para que haja uma compensação e um aumento da absorção intestinal de fósforo. Esses pacientes são vitamina D resistentes, por isso, se for utilizado calciferol (vitamina D2), doses farmacológicas são necessárias e existe o perigo de toxicidade por uso prolongado de vitamina D. O alfacalcidol e o calcitriol são, portanto, preferidos ao composto de origem. As respostas histológicas ao alfacalcidol ou ao calcitriol também parecem ser superiores às observadas com calciferol. A terapia deve ter como objetivo manter o fósforo plasmático em torno de 1,0mmol/L (medido 1–2h após uma dose), mas evitar a hipercalciúria e a hipercalcemia. Há um aumento de risco de calcificação metastática, particularmente no rim. O risco de nefrocalcinose está relacionado com a quantidade de fósforo dado e a sua ocorrência sugere que a dose de fósforo deva ser reduzida (ou parada no caso da forma ligada ao cromossomo X, quando o crescimento estiver completo). A cura da doença óssea é acompanhada por uma queda na atividade da ALP plasmática.

Os raquitismos por hipofosfatemia com hipercalciúria hereditários são causados por mutações no transportador de fósforo do túbulo renal NaPi2c. As concentrações de FGF23 não se encontram aumentadas e o calcitriol está adequadamente aumentado (dado a hipofosfatemia). A doença óssea pode ser curada apenas com fósforo. Em algumas condições, a síndrome de Fanconi responde ao tratamento da doença subjacente (p. ex., a doença de Wilson).

A osteomalacia hipofosfatêmica induzida por antiácido é tratada com a retirada dos antiácidos e a prescrição por curto prazo de suplementação de fósforo.

Osteomalacia e acidose

A acidose metabólica por longos períodos também está associada à osteomalacia. As situações clínicas em que isso ocorre mais frequentemente são as acidoses tubulares renais tipos 1 e 2 e em paciente com ressecção de bexiga e ureterosigmoidostomia. A base fisiológica da osteomalacia não é completamente compreendida. Em alta [H⁺], a enzima renal 1 α -hidroxilase é inibida, de modo que o aumento nas concentrações plasmáticas de 1,25(OH)₂D, induzido pela depleção de fósforo, é menor do que o esperado. No entanto, a acidose metabólica reduz TmP/TFG e, no curto prazo, estimula a síntese de 1,25(OH)₂D. O mecanismo de indução de osteomalacia pode, assim, ser semelhante ao observado na deficiência simples de vitamina D. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas de 25(OH)D foram relatadas como sendo baixas em muitos casos de osteomalacia associada a ureterosigmoidostomia. No tipo 2 de acidose tubular renal, a hipocalcemia e a hipofosfatemia que acompanham a síndrome de Fanconi também poderiam ser importantes fatores contribuintes. O tratamento somente com

álcali (bicarbonato de sódio) pode melhorar a osteomalacia, mas, nos limitados estudos publicados, não produziu cura completa.

Defeito na função osteoblástica e osteomalacia

A osteomalacia pode surgir a partir de qualquer anormalidade congênita ou adquirida na função osteoblástica. As formas adquiridas estão relacionadas ao alumínio ou ao uso de alta dose de etidronato no tratamento da doença de Paget. Em ambas as condições, o número de osteoblastos está reduzido, a atividade de ALP plasmática é baixa e a osteomalacia é resistente ao tratamento com vitamina D.

Terapia com flúor ou fluorose endêmica produzem um defeito de mineralização, apesar de osteoblastos abundantes estarem presentes.

Hipofosfatasia. Essa é uma doença familiar rara com hereditariedade autossômica recessiva decorrente de mutações no gene ALP de tecido não específico (ALPL). Existem vários graus de gravidade clínica, dependendo dos tipos de mutação e da atividade residual da enzima. A apresentação clínica pode variar de uma forma perinatal letal a uma doença relativamente benigna na idade adulta ([Tabela 31.4](#)). Portadores heterozigotos podem ser assintomáticos ou apresentarem uma forma leve da doença. Na forma infantil, o diagnóstico é feito geralmente após os seis meses de idade por causa das anormalidades ortopédicas que se assemelham ao raquitismo. Outras características incluem a perda prematura dos dentes decíduos, o fechamento prematuro das suturas cranianas e o retardo no crescimento.

TABELA 31.4 Síndromes clínicas da hipofosfatasia

Apresentação	Características clínicas
Perinatal	Natimorto ou morte neonatal; ausência de esqueleto mineralizado
Início da infância	Diagnóstico <6 meses; raquitismo, tórax instável, hipercalcemia/hipercalcúria, convulsões piridoxina-responsivas
Infância	Perda prematura dos dentes decíduos, raquitismo, hipercalcemia/hipercalcúria
Adulto	Meia idade; fraturas por estresse recorrentes; fraturas patológicas
Odontohipofosfatasia	Apenas a perda prematura dos dentes decíduos

Os resultados bioquímicos característicos são a reduzida atividade plasmática do ALP (ALP total e ósseo) com concomitantes aumentos em substratos orgânicos de enzimas. Estas incluem a piridoxal 5'-fosfato plasmática, o pirofosfato orgânico e a fosfoetanolamina. Uma concentração elevada de piridoxal 5'-fosfato plasmática é específica para hipofosfatasia (desde que o paciente não esteja tomando suplementos de vitamina B), mas a excreção urinária de fosfoetanolamina pode estar ligeiramente aumentada em uma variedade de outras doenças. As crianças gravemente afetadas podem ter hipercalcemia e hipercalcúria. As concentrações de fósforo no plasma também tendem a estar acima da média para a idade (devido a um aumento na TmP/GFR) e as concentrações de PTH, relativamente baixas. O diagnóstico pré-natal da forma grave é possível através da medição da ALP no líquido amniótico.

O osso apresenta osteomalacia com reduzidos números de osteoblastos. As opções de tratamento são limitadas, mas há relatos de casos de melhora da doença óssea através do tratamento com o hormônio da paratireoide e na doença infantil grave com o transplante de medula óssea. O tratamento mais promissor para a hipofosfatasia grave é a terapia de substituição de enzimas, utilizando-se uma proteína de fusão (chamada asfotase alfa) que compreende o ectodomínio TNSALP, a região constante do domínio humano IgG1 Fc e um padrão de deca-aspartato.

DOENÇA RENAL CRÔNICA – DISTÚRPIO MINERAL E ÓSSEO

Doenças ósseas decorrentes de doença renal crônica (DRC) surgiram como grandes problemas com o desenvolvimento dos programas de diálises, o que permitiu a sobrevivência prolongada dos pacientes com insuficiência renal estabelecida. Os principais fatores etiológicos são distúrbios no eixo do hormônio da paratireoide–calcitriol e retenção óssea de alumínio. A doença óssea renal não é uniforme em suas características porque os efeitos e as interações desses fatores diferem em vários estágios de sua evolução. A doença pode ser substancialmente modificada por uma série de tratamentos, desde alterações na composição do dialisado, dietas ou fármacos, até transplante renal. A doença renal crônica – distúrbio mineral e ósseo (DMO-DRC), anteriormente chamada de osteodistrofia renal, pode ser considerada como um processo dinâmico que é afetado por características do paciente e por uma série de fatores fisiopatológicos e iatrogênicos. Eles estão ilustrados na [Figura 31.8](#).

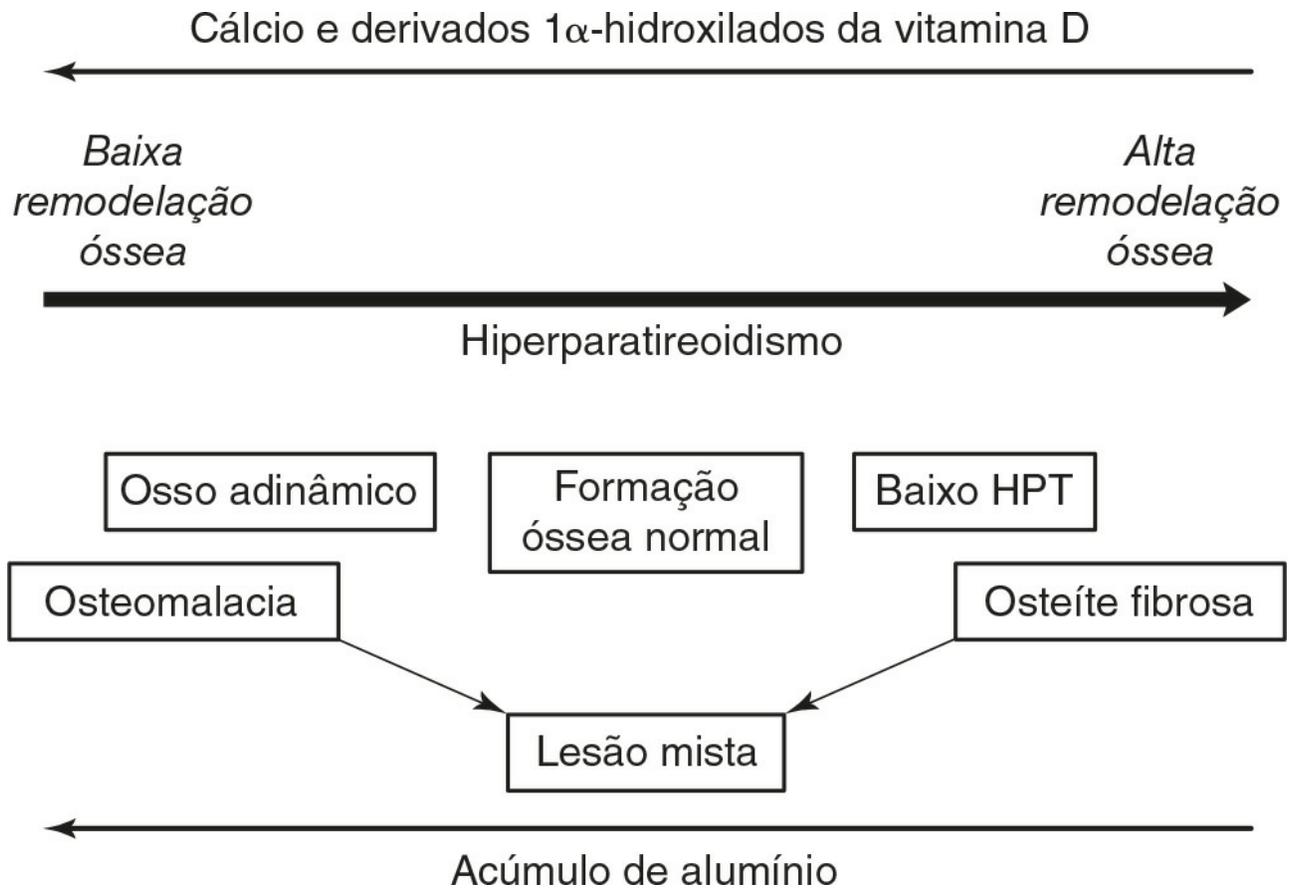


FIGURA 31.8 ■ O distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica é um processo dinâmico. As principais influências que determinam a natureza da histologia óssea são o grau de hiperparatireoidismo (HPT) e o grau de acumulação de alumínio no osso. O hiperparatireoidismo pode ser suprimido ou variar diversos graus pela manipulação de cálcio dietético e dialisado e pelo uso de derivados 1α-hidroxilados da vitamina D ou por paratireoidectomia. O acúmulo de alumínio também favorece a baixa remodelação óssea e, em quantidades significativas, pode causar osteomalacia.

Etiologia

Eixo do hormônio da paratireoide–calcitriol–FGF23

O hiperparatireoidismo leve é detectável quando a taxa de filtração glomerular decresce para $<50\text{mL}/\text{min}$. O hiperparatireoidismo ocorre em função de uma ligeira queda no cálcio ionizado plasmático, resultante de uma redução na absorção intestinal de cálcio que, por sua vez, é devida a uma diminuição na produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por causa da reduzida atividade da 1α -hidroxilase renal. Isso ocorre inicialmente não por causa da perda de néfrons em funcionamento, mas por causa da retenção de fósforo. As concentrações de fósforo no plasma não estão aumentadas e podem até mesmo estar diminuídas por causa do hiperparatireoidismo secundário, porém há uma saturação de fósforo intracelular que “compreende” os requerimentos de fósforo. O elevado fósforo intracelular é responsável pela redução na atividade da 1α -hidroxilase renal e, por conseguinte, da síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. O aumento das concentrações de FGF23 em resposta à retenção de fósforo pode mediar essa redução precoce da 1α -hidroxilase: o aumento nas concentrações de FGF23 parece preceder o desenvolvimento do hiperparatireoidismo. A redução na ingestão ou absorção intestinal de fósforo nesta fase inicial inverte todas as anomalias: a concentração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sanguíneo se eleva, a absorção intestinal de cálcio aumenta e o hiperparatireoidismo é suprimido.

Conforme a doença renal progride, os distúrbios no eixo $\text{PTH}-1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tornam-se mais acentuados. Quando a taxa de filtração glomerular decresce para $<30\text{mL}/\text{min}$ e o número de néfrons funcionais torna-se demasiadamente baixo para lidar com a carga de fósforo, há o desenvolvimento de uma hiperfosfatemia, apesar da redução da TmP/GFR . A perda progressiva de néfrons e a acidose metabólica prejudicam ainda mais a síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Há o desenvolvimento de uma hipocalcemia e o hiperparatireoidismo piora, por isso, nessa fase, a histologia óssea da maioria dos pacientes irá mostrar sinais de hiperparatireoidismo que não pode ser revertido através da restrição da ingestão e da absorção de fósforo.

Se não tratada, $\sim 40\%$ dos pacientes com insuficiência renal desenvolverão uma significativa doença óssea relacionada à paratireoide, que pode ser confirmada através da presença de fibrose na medula óssea em biopsia. Caso haja uma deficiência de vitamina D coincidente, então uma osteomalacia com hiperparatireoidismo pode surgir.

As interações entre PTH e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ são complexas. O $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ altera a secreção de PTH indiretamente através de suas ações no cálcio ionizado plasmático, mas ele pode atuar diretamente sobre as paratireoides e inibir a transcrição de pro-PTH pelo RNAm. Na insuficiência renal estabelecida há menos receptores para o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nos núcleos das células das paratireoides, assim como concentrações circulantes reduzidas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A perda desse efeito direto sobre as paratireoides é um fator importante para o desenvolvimento da hiperplasia da paratireoide. Um feito importante adicional é a alteração no ponto de equilíbrio para a secreção do PTH. Isso é definido pela concentração plasmática de cálcio ionizado que irá suprimir a secreção de PTH em 50%, tal como calculado em experiências com infusão de cálcio. A deficiência de calcitriol desloca o ponto de equilíbrio para a direita, ou seja, uma quantidade maior de cálcio ionizado é necessária antes que a secreção de PTH seja suprimida.

Retenção de alumínio

A retenção de alumínio foi reconhecida como uma importante causa de doença esquelética no final de 1970, quando um tipo incomum de osteomalacia tornou-se endêmico em unidades de hemodiálise em determinadas regiões geográficas, como em Newcastle-upon-Tyne, no Reino Unido. Sulfato de alumínio é adicionado à água como agente de floculação durante o processo de purificação a fim de precipitar matéria orgânica. A quantidade de alumínio necessária para este processo varia de acordo com fatores ambientais, de modo que a concentração na água de torneira pode variar de 5–30 $\mu\text{mol/L}$. Quando o teor de alumínio no dialisato é $>2\mu\text{mol/L}$, há uma transferência substancial do dialisato para o plasma. O alumínio é normalmente excretado pelos rins, por isso, em um paciente sem nenhuma função renal, o alumínio se acumula em diversos tecidos, incluindo o cérebro, os ossos e as paratireoides. O teor do alumínio pode ser reduzido no dialisato a $<2\mu\text{mol/L}$ através de tratamento com osmose reversa, e atualmente é padrão utilizarem-se dialisatos preparados dessa maneira. A ingestão oral de hidróxido de alumínio como agente quelante de fósforo também pode contribuir com o aumento da carga de alumínio.

No osso, o alumínio é captado na interface osso-osteóide e tem um grande efeito tóxico sobre os osteoblastos, inibindo a taxa de síntese de nova matriz óssea e, em altas doses, inibindo a mineralização. O alumínio também pode se acumular nas paratireoides, e pacientes com doenças severas relacionadas ao alumínio muitas vezes têm baixas concentrações de PTH no plasma.

Características clínicas

O hiperparatireoidismo nos estágios iniciais de DRC-MBD é assintomático, mas, com o avançar da doença, a dor óssea e a miopatia proximal são os sinais predominantes. Por causa de seu início insidioso, ele tende a não ser relatado e os pacientes podem perceber que o tiveram somente quando o tratamento adequado é dado e a dor, aliviada. As fraturas são raras em doenças da paratireoide, mas, em crianças e adolescentes, deformidades terríveis podem desenvolver-se muito rapidamente, como resultado da erosão e do enfraquecimento das metáfises dos ossos longos. O hiperparatireoidismo pode prejudicar a eficácia da terapia de eritropoietina.

A síndrome de osteomalacia induzida por alumínio compreende uma dor esquelética generalizada, fraturas frequentes e miopatia proximal incapacitante. No caso de cargas totais de alumínio corporal muito altas, pode ocorrer anemia hipocrômica e demência (síndrome de diálise-demência). Por causa do aumento do conhecimento a respeito do alumínio, essa apresentação clínica é rara hoje em dia. Graus mais leves da doença óssea relacionada ao alumínio e uma forma da doença mista entre alumínio e paratireoide são conhecidos. Essas formas da doença dão origem a menos sintomas. O alumínio se acumula mais facilmente nos ossos de crianças e adolescentes com DRC do que em pacientes mais velhos e também mais facilmente nos ossos de pacientes com DRC secundária à diabetes tipo 1.

Nos últimos anos, mudanças na terapia de DRC-MBD e mudanças nas técnicas de diálise, resultando em uma supressão mais ativa do hiperparatireoidismo, fizeram com que as formas mais severas de DRC-MBD se tornassem menos comuns. A consequência de medidas terapêuticas para suprimir o hiperparatireoidismo tem sido o surgimento de um estado de baixa remodelação chamado de “doença do osso adinâmico”. As sequelas clínicas não estão claras, mas há sugestões de que o risco de fratura é maior e de que, em crianças, o crescimento possa ser prejudicado. A estratégia de manutenção de maiores concentrações de cálcio no plasma para suprimir o hiperparatireoidismo também aumenta o produto do líquido extracelular (LEC) [cálcio] \times [fósforo] e, assim, o risco de calcificação vascular ou metastática. Com um número crescente de pacientes mais velhos passando por programa de diálise, a osteoporose com alta incidência de fraturas também surgiu como um problema clínico significativo.

Investigações

As determinações bioquímicas no soro são úteis na avaliação da doença óssea renal, mas, mesmo com a ajuda de avaliações radiográficas, nem sempre é possível estimar de forma inequívoca a quantidade de eventos ósseos. Na DRC-MBD a biópsia óssea ainda é, por isso, a indicação mais comum, que continua a ser o padrão de referência para outros testes.

Cálcio. A concentração de cálcio no plasma (total ou ionizado) geralmente encontra-se normal na insuficiência renal precoce, porém tende a cair conforme a função renal se deteriora (taxa de filtração glomerular $<30\text{mL/min}$). A diálise corrige parcialmente a hipercalcemia. Em pacientes de diálise de longo prazo, é possível que ocorra hipercalcemia devido a uma ou mais causas (**Quadro 31.6**). Com o distanciamento de agentes aglutinantes derivados de cálcio em prol dos derivados de alumínio, a prevalência de hipercalcemia em pacientes tratados com diálise aumentou.

QUADRO 31.6

Etiologia da hipercalcemia e da hiperfosfatemia em pacientes tratados com diálise

Hipercalcemia ($>2,7\text{mmol/L}$)

- Uso de aglutinantes de fósforo contendo cálcio
- Toxicidade pelo uso terapêutico de vitamina D
- Hiperparatireoidismo severo
- Doença óssea mista e doença óssea pelo alumínio
- Altas concentrações de cálcio no dialisato

Hiperfosfatemia ($>2,0\text{mmol/L}$)

- Regime inadequado de diálise
- Terapia inadequada com aglutinantes de fósforo
- Baixa adesão às restrições dietéticas
- Toxicidades pelo uso terapêutico de vitamina D
- Hiperparatireoidismo severo

Fósforo. A concentração plasmática de fósforo encontra-se normal ou reduzida na doença renal precoce, mas a hiperfosfatemia ocorre quando o quadro de insuficiência renal é avançado. Em pacientes tratados com diálise, a hiperfosfatemia é inevitável e é quase impossível manter as concentrações de fósforo “normais” no plasma ($0,8\text{--}1,4\text{mmol/L}$). O fósforo deve ser mantido em torno de $1,4\text{--}2,0\text{mmol/L}$, embora isso possa ser difícil. Concentrações de fósforo $<1,4\text{mmol/L}$ podem contribuir para a mineralização de ossos comprometidos, enquanto que em concentrações $>2,0\text{mmol/L}$ há o risco de mineralização metastática (**Cap. 6**). A falha em manter o fósforo plasmático abaixo dessa concentração pode ser devido a uma série de razões (**Quadro 31.6**).

Hormônio da paratireoide. Após a secreção da molécula intacta, o PTH sofre clivagens em fragmentos amino e carboxi-terminais. Estes últimos são predominantemente metabolizados e excretados pelos rins, de modo que os imunoenaios não específicos para a molécula intacta ou para os fragmentos amino-terminais são suscetíveis a detectar concentrações elevadas de PTH na circulação, a secreção glandular estando ou não aumentada (**Cap. 6**). Pode ser difícil interpretar uma única medição de PTH no plasma de um indivíduo. No entanto, em estudos populacionais, os pacientes com a manifestação mais grave da doença óssea relacionada à paratireoide possuem concentrações plasmáticas de PTH mais altas, independentemente do ensaio utilizado; além disso, o PTH plasmático possui boa correlação com os índices histológicos de reabsorção (e formação) óssea. Os ensaios mais recentes para o PTH “intacto” apresentam bom desempenho na insuficiência renal estabelecida, porém estes ensaios também podem medir um grande fragmento de PTH (provavelmente PTH 7–84). Os novos ensaios de quimioluminescência e imunoradiométricos específicos para PTH 1–84 são cada vez mais utilizados em doentes com insuficiência renal.

FGF 23. No momento em que os pacientes passam a necessitar de diálise, as concentrações de FGF23 no plasma estão extremamente elevadas (geralmente ~ 1.000 vezes acima do normal). Isso pode refletir um atraso de depuração assim como um aumento na produção de FGF23, porém quase todo o FGF23 circulante parece ser biologicamente ativo. O valor prognóstico de FGF23 medido em pacientes com DRC está começando a ser explorado, mas no momento não há nenhuma indicação para a sua medição de rotina.

Fosfatase alcalina. A isoenzima óssea não pode ser dialisada nem filtrada pelo rim, por isso a sua concentração no plasma (e, portanto, a sua atividade) não é modificada pela variação da função renal. A atividade da fosfatase alcalina no plasma é aumentada quando a remodelação óssea é elevada e, em geral, reflete o grau de hiperparatireoidismo. Se a concentração de PTH está claramente elevada, uma ALP elevada é altamente preditiva por causa do alto metabolismo da doença óssea renal. A deposição de alumínio afeta a função dos osteoblastos, por isso a atividade plasmática de ALP muitas vezes está normal ou apenas ligeiramente acima do intervalo de referência, na doença relacionada ao alumínio. A atividade de ALP não gera qualquer indicação sobre a gravidade desse tipo de doença óssea.

Outros marcadores da remodelação óssea. Os marcadores de reabsorção óssea com base em medições urinárias são, obviamente, de uso limitado na DRC. Marcadores como a osteocalcina, a hidroxiprolina, a piridinolina, a desoxipiridinolina e o telopeptídeo carboxiterminal de ligação cruzada do colágeno tipo I (ICTP) são total ou parcialmente eliminados pelos rins; dessa forma, na DRC, por causa do acúmulo de fragmentos inativos, suas concentrações plasmáticas aumentam consideravelmente. Em estudos populacionais, correlações com índices histológicos de reabsorção ou formação óssea podem ser demonstradas, mas na prática são de pouco valor diagnóstico em pacientes individuais. As concentrações dos marcadores PINP e P1CP não são afetadas pela DRC, porém possuem menor correlação se comparadas à ALP com os índices histológicos. A fosfatase ácida resistente ao tartarato 5b não é afetada pela DRC e possui correlação com medidas histológicas de reabsorção óssea. Ela é elevada na doença óssea com alta remodelação.

Alumínio. Desde que seja tomado cuidado na coleta e na manipulação de amostras de laboratório para se evitar contaminação, as concentrações plasmáticas de alumínio refletem o nível recente de exposição a esse elemento. Por causa do rápido aumento de alumínio nos tecidos, as concentrações plasmáticas não indicam de forma confiável a carga corporal total. O teste da desferroxamina foi desenvolvido em uma tentativa de se medir a carga total do alumínio no corpo. A desferroxamina mobiliza o alumínio dos ossos e de outros tecidos, assim, após a sua administração intravenosa em pacientes em diálise, as concentrações plasmáticas de alumínio aumentam (ver Apêndice 31.2 para o protocolo). O aumento de alumínio no plasma se correlaciona razoavelmente ($r = 0,6-0,7$) com o grau de carga de alumínio, tal como avaliado em biópsia óssea, porém o teste possui sensibilidade e especificidade insuficientes para ser usado sozinho. No entanto, um incremento de $>7,5\text{mmol/L}$ na presença de baixo PTH plasmático é muito sugestivo de uma alta carga de alumínio e um indicador para a realização de biópsia óssea com o fim de se estabelecer a extensão da acumulação de alumínio. Um protocolo recomendado para a vigilância da sobrecarga de alumínio em pacientes em diálise é medir o alumínio sérico a cada 4–6 meses, visando a manter as concentrações plasmáticas $<1,9\text{mmol/L}$.

Radiologia, cintilografia e densitometria. A radiologia é útil no diagnóstico da doença óssea relacionada à paratireoide. Erosões subperiósticas das falanges e/ou das extremidades distais da clavícula são praticamente patognomônicos. Outras manifestações radiográficas de hiperparatireoidismo incluem osteosclerose (geralmente na coluna vertebral) e, mais raramente, uma nova formação periosteal óssea. Doenças relacionadas ao alumínio não possuem resultados específicos no raio-X, mas fraturas patológicas e radiolucência dos ossos são típicas nos casos de osteomalacia. As medições da densidade óssea da coluna vertebral estão muitas vezes aumentadas na doença óssea por hiperparatireoidismo e diminuídas na doença relacionada ao alumínio, porém essas medidas não possuem valor diagnóstico. As mudanças na cintilografia por causa do hiperparatireoidismo pouco acrescentam às informações de outras modalidades de diagnóstico.

Histologia óssea. A biópsia óssea com dupla marcação pela tetraciclina, com o preparo de cortes não descalcificados para histomorfometria quantitativa, continua a ser uma importante investigação. O hiperparatireoidismo grave pode ser demonstrado de forma satisfatória através de meios radiográficos e bioquímicos, mas defeitos de mineralização, de baixa remodelação óssea e de sobrecarga de alumínio são difíceis de quantificar com precisão sem a biópsia. As formas clínicas características da doença relacionada ao alumínio são atualmente incomuns, porém é conhecida uma forma mista de doença óssea por hiperparatireoidismo e retenção de alumínio, que só pode ser diagnosticada por biópsia. A histomorfometria óssea permite a classificação de um indivíduo em uma das várias categorias de diagnóstico descritas de acordo com os parâmetros do volume de remodelação (baixa, normal ou alta), de mineralização (normal ou anormal) e de volume (baixo, normal ou alto). A DRC-MBD continua sendo uma das indicações mais comuns para biópsia óssea (Apêndice 31.1).

Tratamento

Hiperparatireoidismo

Derivados da vitamina D. As anormalidades do metabolismo da vitamina D são fundamentais para a gênese do hiperparatireoidismo e a vitamina D, seus metabólitos e derivados podem reverter o hiperparatireoidismo, pelo menos a curto prazo. Todas as formas de vitamina D são eficazes, mas as formas que requerem a 1α -hidroxilação (tais como calciferol ou $25(\text{OH})\text{D}$) têm de ser administradas em doses farmacológicas, a fim de alcançar os efeitos desejados. As formas 1α -hidroxiladas, $1,25(\text{OH})\text{D}$, alfacalcidol ($1\alpha\text{OHD3}$) ou doxercalciferol ($1\alpha\text{OHD2}$) são efetivas em baixas doses e, por isso, são preferidas. Sua principal vantagem é a rapidez de início e de término de sua ação: se a toxicidade por vitamina D ocorre com estes compostos, ela é revertida rapidamente. Embora isso seja uma vantagem distinta, a toxicidade também pode surgir abruptamente. A absorção intestinal de cálcio e fósforo encontra-se aumentada, o produto $[\text{cálcio}] \times [\text{fósforo}]$ do plasma aumenta e, com ele, o risco de calcificação vascular e metastático. Isso pode acelerar o declínio da função renal em pacientes com DRC moderada que ainda não precisam de diálise e aumentar o risco de doença cardiovascular.

O sucesso na supressão do hiperparatireoidismo depende, principalmente, do incremento de cálcio no plasma que pode ser obtido com segurança. Pacientes que possuem concentrações altas ou normais de cálcio plasmático no início da terapia tendem a tolerar apenas baixas dosagens. O $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode ser administrado por via intravenosa (normalmente três vezes por semana). O objetivo é obter transitariamente altas concentrações plasmáticas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e maximizar os efeitos diretos supressivos do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sobre a síntese de PTH. No entanto, o grau de supressão do hiperparatireoidismo obtido por este método permanece intimamente correlacionado com o incremento de cálcio no plasma. Em pacientes com hiperparatireoidismo estabelecido, o sucesso do tratamento com derivados de vitamina D é acompanhado por reduções na concentração de PTH no plasma e na atividade de ALP. A fosfatase alcalina pode subir nas primeiras semanas de tratamento, mas depois cai exponencialmente com uma meia-vida de aproximadamente 50 dias. Conforme a cura acontece, a toxicidade por vitamina D torna-se mais provável, por isso, são necessárias reduções na dosagem. Todos os pacientes que tomam derivados de vitamina D exigem acompanhamento do cálcio plasmático, do fósforo e da ALP.

Há cada vez mais o uso de um grupo emergente de análogos bioativos da vitamina D com atividade calcêmica supostamente menor do que o calcitriol (p.ex. paricalcitol e maxacalcitol). Espera-se que esses agentes possam permitir um controle mais eficaz da hiperplasia da paratireoide com menos hipercalcemia, embora ainda haja pouca evidência de que eles sejam superiores ao calcitriol, ao alfacalcidol ou ao doxercalciferol.

Metabolismo do fósforo. O controle do fósforo no plasma é importante ao retardar o desenvolvimento do hiperparatireoidismo e é abordado pela restrição alimentar, pela utilização de agentes quelantes de fósforo e pela diálise adequada. A concentração de cálcio no dialisato também pode ser manipulada para influenciar o hiperparatireoidismo.

Paratireoidectomia. A paratireoidectomia é muito eficaz em pacientes com hiperparatireoidismo grave e produz uma resolução mais rápida e mais completa da doença óssea relacionada à paratireoide que a conseguida com alfacalcidol ou calcitriol. Com a interrupção abrupta da reabsorção óssea orientada pelo PTH após a cirurgia, segue-se um período em que a formação óssea permanece muito rápida, após a qual ela também passa a diminuir e coincide com a nova taxa de reabsorção mais baixa. Durante esse período, o cálcio e o fósforo são absorvidos muito rapidamente do sangue para o osso e uma profunda hipocalcemia (e hiperfosfatemia) pode ocorrer – a “síndrome do osso faminto”. Isso pode ser tão grave a ponto de causar convulsões por hipocalcemia. Os pacientes submetidos à paratireoidectomia são tratados pré- e pós-operatório com formas de vitamina D 1α -hidroxiladas e podem requerer cálcio intravenoso ou oral. Após a paratireoidectomia, a atividade de ALP no plasma pode demonstrar um aumento inicial, mas, em seguida, suprime-se rapidamente, com uma meia-vida de cerca de 23 dias, conforme a doença óssea é curada. A supressão mais rápida da ALP após a paratireoidectomia, em relação ao alfacalcidol e ao calcitriol, reflete também uma redução mais rápida no PTH.

O hiperparatireoidismo pode ocorrer após a paratireoidectomia e há um debate contínuo sobre a escolha do procedimento – paratireoidectomia subtotal ou total – e, no procedimento subtotal, sobre o tamanho remanescente e sobre a opção por deixá-lo *in situ* ou transplantá-lo para o músculo esternomastoideo ou para os músculos dos antebraços. Uma preocupação em relação à rápida supressão do hormônio da paratireoide, quer por paratireoidectomia, quer pela utilização de compostos da vitamina D 1α -hidroxilados, é a facilidade com que o alumínio é retido no osso quando a remodelação é muito lenta. A síndrome da osteomalacia por alumínio pode certamente ser precipitada por uma paratireoidectomia, daí a importância de se ter certeza de que o osso está livre de alumínio antes de iniciar este tratamento.

Agentes calcimiméticos. Um desenvolvimento importante no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à DRC tem sido a utilização de cinacalcet, um agonista alostérico do receptor sensível ao cálcio ionizado que é expresso em células da paratireoide. Com o tratamento à base de cinacalcet, reduções de ~40% nas concentrações de PTH são atingidas após cerca de três meses de tratamento e são mantidas por pelo menos dois anos. São vistas reduções no cálcio e no fósforo plasmáticos de 6–8% e o produto [cálcio] x [fósforo] diminui em 15%.

Toxicidade pelo alumínio

A toxicidade pelo alumínio é tratada mediante a retirada de todas as fontes parenterais de alumínio e a descontinuação de quelantes de fósforo contendo alumínio. O agente quelante desferroxamina remove eficazmente o alumínio dos ossos e de outros tecidos. A fim de minimizar o risco de efeitos adversos cerebrais, auditivos e visuais relacionados à desferroxamina e de infecções oportunistas mediadas por sideróforos, o agente quelante deve ser utilizado em baixas doses (5mg/Kg) e administrado apenas uma vez por semana, geralmente durante 4–6 meses. Em pacientes que não necessitam de diálise, a maior parte do complexo alumínio-desferroxamina é eliminada pela urina e pode ser monitorada através de medições do alumínio urinário. O tratamento prolongado com desferroxamina pode resultar em depleção de ferro.

Doença óssea após transplante renal

Nas duas primeiras semanas após o transplante renal bem sucedido, as concentrações plasmáticas de FGF23 caem muito rapidamente e as concentrações de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumentam. O hiperparatireoidismo resolve-se lentamente após o transplante e pode ser expresso como hipercalcemia pós-transplante. O hiperparatireoidismo, a elevação persistente do FGF23 e o tratamento com esteroides contribuem para uma hipofosfatemia em pacientes transplantados (Cap. 6). A reabsorção óssea estimulada pelo hiperparatireoidismo, pode ser elevada após o transplante, mas corticosteroides, dados para produzir uma imunossupressão, suprimem a formação óssea. Assim, pacientes receptores de transplante podem perder osso e tornar-se osteoporóticos. O efeito supressor de esteroides em osteoblastos significa que os marcadores da função dos osteoblastos, a atividade da ALP e a osteocalcina não são guias confiáveis para a reabsorção óssea nessas circunstâncias.

DOENÇA ÓSSEA NO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

A doença óssea foi uma das complicações do hiperparatireoidismo primário que levaram ao reconhecimento desta doença na década de 1920, porém nos países ocidentais a doença óssea relacionada à paratireoide é incomum atualmente. A disponibilidade de medições de cálcio plasmático em analisadores bioquímicos modernos permite identificar uma grande população com hiperparatireoidismo assintomático e as cirurgias precoces realizadas em pacientes sintomáticos provavelmente explicam a raridade de manifestações esqueléticas graves.

Características clínicas, bioquímicas e histológicas

Uma vez que o osso é um dos tecidos alvo de PTH, não é surpreendente que os ossos de quase todos os pacientes com hiperparatireoidismo mostrem alguma evidência histológica de um aumento de atividade da paratireoide. Em indivíduos assintomáticos ou levemente afetados, isso equivale apenas a um aumento na extensão das superfícies de formação e de reabsorção ativas. Isso se reflete em um aumento modesto nos marcadores bioquímicos de remodelação óssea. O hiperparatireoidismo primário leve provoca uma perda preferencial do osso cortical e pode estar associado a um aumento no risco de fraturas. Tanto a terapia anti-absorvente quanto a correção cirúrgica da doença previnem a perda óssea progressiva.

Muito menos comumente, os pacientes com hiperparatireoidismo primário manifestam de forma evidente a doença óssea relacionada à paratireoide (osteíte fibrosa) caracterizada por um aumento significativo da reabsorção óssea osteoclástica e aumentos na taxa de formação óssea, com conseqüente aumento na extensão da superfície osteoide e fibrose medular. Os pacientes experimentam dor óssea generalizada, muitas vezes pior quando se encontram em pé, sensibilidade óssea e miopatia proximal. Os sinais radiográficos podem ser úteis, já que erosões subperiosteais são patognomônicas da doença óssea relacionada à paratireoide. A osteosclerose espinal pode ocorrer no hiperparatireoidismo primário, mas é vista com menos frequência do que em casos de hiperparatireoidismo urêmico. As lesões císticas repletas de osteoclastos e a fibrose medular (“tumores marrons”) são uma característica da doença óssea no hiperparatireoidismo primário grave e podem ser locais de fratura patológica.

A presença de anormalidades ósseas tende a ser associada com a doença mais agressiva, com menor duração dos sintomas, maiores concentrações plasmáticas de cálcio e PTH e crescimentos maiores e mais rápidos de tumores marrons. Ocasionalmente, o hiperparatireoidismo primário pode entrar em uma fase acelerada com aumento acentuado na velocidade de reabsorção óssea e desequilíbrio de hipercalcemia (crise aguda da paratireoide).

A insuficiência de vitamina D ocorre geralmente em pacientes com hiperparatireoidismo primário e está provavelmente associada a maiores adenomas de paratireoide e a maiores taxas de renovação óssea. O metabolismo hepático acelerado de $25(\text{OH})\text{D}$ pode contribuir para as concentrações mais baixas de vitamina D nessa situação. A manutenção da quantidade suficiente de vitamina D pode conter a progressão da doença da paratireoide. Em pacientes com hiperparatireoidismo suave e baixa concentração plasmática de $25(\text{OH})\text{D}$, a suplementação com vitamina D não costuma exacerbar a hipercalcemia e, de fato, reduz o PTH e a remodelação óssea.

Tratamento

A maioria dos pacientes com hiperparatireoidismo primário leve não requer tratamento específico. Todos os pacientes com hiperparatireoidismo primário grave ou osteíte fibrosa exigem a paratireoidectomia para corrigir a doença, mas estes pacientes correm risco de desenvolver a “síndrome do osso faminto”, com hipocalcemia e hipofosfatemia pós-operatórios. Isso pode ser melhorado com tratamento durante 1–2 semanas antes da cirurgia, com doses baixas de derivados de vitamina D 1α -hidroxilados. Após a cirurgia bem sucedida, as concentrações de cálcio plasmático tendem a cair, porém pode haver hiperparatireoidismo secundário pela resposta da paratireoide normal restante à queda do cálcio no plasma. As alterações no cálcio plasmático após a cirurgia são, portanto, indicadores imediatos do sucesso do procedimento melhores do que as alterações na concentração plasmática de PTH. No entanto, a medição intra-operatória do PTH pode fornecer informação útil

quanto à ressecção do tecido anormal da paratireoide – uma queda de mais de 50% na concentração de PTH dentro de 20 minutos após a remoção da glândula paratireoide é altamente preditiva de cura cirúrgica a longo prazo. O ALP plasmático pode aumentar nas 1–2 semanas após a cirurgia e em seguida cair, de forma semelhante ao observado depois da paratireoidectomia no hiperparatireoidismo urêmico. Os marcadores bioquímicos de reabsorção óssea caem logo após a cirurgia bem sucedida.

DOENÇA DE PAGET DO OSSO

Epidemiologia

Embora a doença de Paget do osso seja, ao lado da osteoporose, a doença óssea metabólica mais frequente em medicina geral, em muitos aspectos é bastante misteriosa. A doença é caracterizada por um (monostótico) ou mais (poliostótico) distúrbios metabólicos extremos nos ossos do esqueleto, ao mesmo tempo em que os ossos não acometidos encontram-se perfeitamente normais. Essa distribuição desigual e assimétrica da doença no esqueleto é inexplicável, além de sua distribuição geográfica ser impressionante. Ela é muito comum em europeus que vivem em zonas temperadas, mas também ocorre no Reino Unido, Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia e Europa Ocidental. Ela foi descrita em afro-caribenhos que viviam no Reino Unido e em afro-americanos, mas é rara em grupos nativos de áreas em que a doença é comum entre os brancos, como os nativos norte-americanos, os aborígenes australianos e os Maori da Nova Zelândia. Mesmo em países onde a doença é generalizada, existem variações bem documentadas da sua prevalência. Por exemplo, no Reino Unido a prevalência em partes de Lancashire é duas a três vezes maior do que em outra parte. Não são incomuns famílias com muitos membros afetados e um padrão dominante de herança.

Etiologia

A causa da doença de Paget é desconhecida, mas tanto os fatores genéticos quanto os ambientais parecem ser importantes. Em cerca de um terço dos pacientes com histórico familiar positivo (e uma proporção muito menor de pacientes sem histórico familiar positivo), a doença de Paget é associada a mutações no gene *SQSTM1*. Esse gene codifica a proteína P62, que faz parte do processo que liga o receptor RANK dos osteoclastos no fator de transcrição nuclear NF- κ B. A maioria das doenças de Paget identificadas até hoje e que são associadas a mutações (atualmente somando ~30) apresentam alterações quanto ao domínio de ligação da ubiquitina na molécula. Pacientes com mutações no *SQSTM1* tendem a ter uma doença mais extensa, mais sintomática e de início mais cedo do que pacientes sem essas mutações. Este é particularmente o caso nas mutações que resultam no truncamento da proteína P62. A mutação *SQSTM1* mais comum é a P392L, encontrada no mundo todo. Evidências nos halótipos sugerem que esta é uma mutação distribuída pelos colonizadores europeus. A síndrome rara predominantemente hereditária de miosite por corpúsculos de inclusão, a doença de Paget e a demência frontotemporal (OMIM605382) estão associadas com mutações no gene *VCP*, que codifica a proteína contendo valosin. Esta proteína é também um componente do processo que liga RANK a NF- κ B.

Estudos de associação ampla do genoma de pacientes negativos para mutações no *SQSTM1* indicam que polimorfismos em alguns loci genéticos estão estatisticamente associados à doença de Paget. Vários dos genes candidatos codificam proteínas que sabidamente são importantes na fisiologia dos osteoclastos, tais como o M-CSF, uma citocina essencial para a diferenciação dos osteoclastos, a DC-STAMP, uma proteína de superfície essencial para a formação de osteoclastos multinucleados, e o RANK, um receptor essencial para a diferenciação dos osteoclastos e para a reabsorção óssea.

Dados epidemiológicos recentes indicam que, nos últimos 40 anos, houve uma redução significativa na prevalência da doença de Paget em regiões em que ela é geralmente alta, como no Reino Unido e na Nova Zelândia, e que grandes acometimentos poliostóticos tornaram-se menos comuns. Essas observações sugerem que, além de influências genéticas, um importante fator ambiental está envolvido na causa da doença de Paget. A investigação tem se concentrado sobre uma potencial causa viral como agente ambiental. Tanto o sarampo quanto o vírus da cinomose canina têm sido sugeridos como culpados, mas a evidência laboratorial é inconclusiva.

História Natural

Muitas pessoas têm a doença sem apresentarem sintomas, como mostrado pelo achado incidental frequente tanto de uma elevação isolada na atividade plasmática de ALP em exames de sangue de “rotina” quanto de mudanças ósseas características da doença de Paget em radiografias solicitadas com outras indicações. Inquéritos radiográficos mostraram que, em áreas endêmicas no mundo, a prevalência aumenta com a idade e sugerem que a doença antes dos 40 anos seja rara. Ela parece surgir mais ou menos simultaneamente em vários locais do esqueleto. Em alguns pacientes, fases distintas podem ser

discernidas. A lise óssea e a progressão de lesões líticas podem predominar particularmente no crânio e nos ossos longos: presumido ocorrer na doença precoce. Nos estágios mais avançados, em alguns pacientes, a atividade dos osteoclastos para os ossos tornam-se intensamente esclerosados e, finalmente, a atividade dos osteoblastos declina também, deixando o osso anormal, porém metabolicamente quiescente. Não se sabe a proporção de pacientes que passam por este ciclo e quanto tempo leva. A maioria dos pacientes possui uma doença mista com aumentos similares tanto na reabsorção quanto na formação óssea. Observações de atividade de ALP plasmático em indivíduos não tratados mostram uma variação imprevisível ano após ano, com a tendência geral em aumentar com o tempo até que se estabilize dentro de um intervalo característico do indivíduo.

Patologia

A doença de Paget é caracterizada por um aumento maciço de remodelação nos ossos afetados. Pensava-se à princípio que fosse uma doença dos osteoclastos. O número e o tamanho dos osteoclastos encontram-se muito aumentados e eles possuem núcleos grandes e numerosos. As superfícies de reabsorção estão aumentadas em extensão. A reabsorção e a formação ósseas estão, no entanto, mais ou menos mantidas e muitas das características histológicas da doença de Paget referem-se ao grande aumento da formação de osso. O número de osteoblastos, a extensão de superfícies formadoras de osso e a taxa de formação de osso novo estão aumentados. Em taxas muito altas de formação óssea, as fibras de colágeno não estão dispostas no padrão lamelar ordenado usual, mas sim de forma mais aleatória, resultando em um novo tecido ósseo de estrutura anormal (visível como um padrão de mosaico sob a luz polarizada), conhecido como “osso desorganizado”. Esse osso tem um volume maior do que o osso lamelar, por isso os ossos com doença de Paget apresentam um aumento de volume no osso trabecular. As fibras de colágeno também são secretadas por osteoblastos no espaço medular, dando origem à mielofibrose.

Características clínicas

A dor óssea é uma característica comum. A dor óssea na doença de Paget é caracteristicamente crônica e mais persistente do que esporádica, pior em repouso e aliviada pelo movimento. Ela responde rapidamente à terapia antipagética. Como o osso pagético é mole e se deforma com facilidade, a osteoartrite secundária é muito comum. Isto é particularmente verdade nas articulações do quadril (um envolvimento desde a região pélvica até femoral). As fraturas patológicas de ossos longos (especialmente em áreas onde a lise domina) são comuns. O osso pagético é muito vascular e o alto fluxo sanguíneo provoca uma elevação na temperatura da pele sobre o osso afetado. Na doença poliostótica grave em idosos, a quantidade de sangue desviado através do osso pode precipitar uma insuficiência cardíaca. A doença na coluna vertebral pode causar mielopatia reversível através de um fenômeno de roubo vascular. O envolvimento da cápsula ótica provoca surdez. A complicação mais temida é o desenvolvimento de osteossarcoma, mas, felizmente, isso é raro. O osteossarcoma pode surgir a partir de mutações somáticas.

Investigações

Radiologia

As aparições radiográficas do osso refletem os eventos histológicos. Existem áreas de reabsorção óssea focal (lesões líticas). Nos ossos longos e no crânio, lesões líticas com base aberta podem progredir através do osso: as taxas típicas de progressão são 0,8–1,2cm/ano. A formação óssea aumentada é refletida pela perda do padrão trabecular normal, pela esclerose e por um alargamento global das dimensões ósseas. Deformidade, artrite e fraturas são eventos secundários comuns visíveis nas radiografias. Fraturas incompletas corticais da superfície convexa dos ossos longos deformados frequentemente precedem fraturas completas. O escaneamento com isótopo é o melhor método para determinar a extensão da doença.

Testes bioquímicos

Marcadores da remodelação óssea. Os exames bioquímicos são muito úteis no monitoramento da progressão da doença de Paget e da sua resposta à terapia. Os marcadores em uso não são específicos para a doença, são simplesmente marcadores de aumento da taxa de formação e reabsorção óssea. As concentrações plasmáticas de ALP e outros marcadores refletem tanto a extensão quanto a atividade da doença. Por isso, os maiores valores são observados em pacientes com doença poliostótica ativa generalizada. Em tais pacientes, os marcadores de renovação estão elevados em maiores extensões do que em qualquer outra desordem metabólica óssea. Em pacientes com doença monostótica, marcadores de remodelação óssea devem ser interpretados com cautela; embora aumentados para aquele indivíduo, eles podem não estar fora da faixa de referência.

Todos os marcadores de formação óssea estão aumentados proporcionalmente, com exceção da osteocalcina, que não é aumentada para o nível esperado a partir de medições de ALP. Devido à sua rápida remodelação, a maioria dos ossos

pagênicos são “jovens” e, portanto, apresentam uma maior proporção de α -C-telopeptídeo não isomerizado linear de ligação cruzada do colágeno e uma menor proporção de C-telopeptídeos β -isomerizados típicos de ossos mais velhos. Isto reflete-se nos resultados de ensaios para α -CTX e β -CTX – pacientes com a doença de Paget apresentam uma proporção maior que a usual do primeiro.

Métodos alternativos de monitoramento da atividade da doença podem ser empregados. Ao longo do membro inferior e do antebraço, a temperatura da pele é um guia útil para a atividade da doença, desde que ela seja unilateral, de modo que haja um membro normal para efeitos de comparação. A temperatura da pele no mesmo ponto em membros opostos em indivíduos normais não difere mais do que 0,5°C. A pele que recobre uma tíbia afetada pela doença lítica de Paget pode ser até 4°C mais quente do que o membro oposto não afetado. Alternativamente, a absorção de isótopo em uma cintilografia óssea gera uma medida da atividade da doença.

Uma vez que a absorção e a formação óssea estão intimamente ligadas, há uma forte correlação entre atividade de ALP plasmático e marcadores de reabsorção óssea no estado não tratado. É discutível o fato de, na presença de sintomas, sinais e evidências radiográficas da doença de Paget, ser necessário para fins de diagnóstico medir os marcadores de absorção se o ALP plasmático está elevado e as outras enzimas hepato-derivadas estão normais. O menor coeficiente de variação das medidas de ALP nos momentos em que a atividade da doença é estável (~10%), em comparação com o de marcadores de reabsorção na urina, é mais um argumento a favor para se usar o primeiro como principal índice de atividade da doença. A vantagem potencial de medir marcadores de reabsorção é a detecção precoce de uma recidiva após o tratamento, mas a maior imprecisão dos marcadores de reabsorção significa que, na prática, há pouca vantagem em medi-los em relação aos marcadores de formação.

Em resposta ao tratamento com bisfosfonatos potentes, os marcadores ósseos que parecem apresentar melhor performance (p.ex. mostrar as maiores mudanças) são o ALP total, o ALP ósseo e o P1NP. Este último provavelmente apresenta melhor performance em termos de valores de pré-tratamento, claramente elevados na doença de extensão limitada e mostrando as maiores alterações com o tratamento e na recidiva da doença. Usando os mesmos critérios, o marcador de reabsorção óssea que apresenta a melhor performance é a razão N-telopeptídeo/creatinina urinária.

Cálcio urinário e plasmático. As concentrações urinárias e plasmáticas de cálcio (e de fósforo) geralmente são normais na doença de Paget, mas os pacientes com doença muito extensa e ativa são propensos a desenvolver hipercalcúria e até mesmo hipercalcemia se imobilizados. Isso resulta do aumento da reabsorção óssea e de uma diminuição relativa da formação óssea, detectável por um aumento de marcadores de reabsorção e uma queda na atividade de ALP.

Respostas ao tratamento

Não existe cura para a doença de Paget, mas a atividade metabólica do osso afetado pode ser reduzida pela utilização de inibidores de reabsorção óssea – hoje em dia os bisfosfonatos são quase que exclusivamente utilizados. A principal indicação para o tratamento é a dor óssea. Na prática, pode ser difícil distinguir uma dor de Paget de uma artrite, de modo que uma terapia de triagem pode ser dada. O alívio imediato (e prolongado) após o tratamento sugere que a doença de Paget era a principal causa da dor. A mielopatia secundária a alterações vasculares é uma indicação para tratamento imediato. Os bisfosfonatos são comumente dados em preparação para a cirurgia de substituição de articulação, onde um dos ossos em questão está acometido pela doença de Paget, na esperança de que isto irá reduzir a vascularização do osso e tornar mais fácil a cirurgia. Não há, ainda, nenhuma evidência clara de que o tratamento agressivo para reduzir a remodelação óssea a um nível normal previna fraturas ou desenvolvimento de complicações tardias como surdez ou artrite, embora seja provável (comparando-se a série radiográfica desde o momento pré-bisfosfonato até o presente) que deformidades ósseas possam ser evitadas.

Em resposta ao tratamento com bisfosfonatos, há uma queda inicial dos marcadores de reabsorção urinários, refletindo a redução da atividade dos osteoclastos. Esta queda rápida é completada em quatro dias após o tratamento intravenoso. A formação óssea cai secundariamente a este fato, por isso que a queda na atividade de ALP plasmático fica atrás dos marcadores de reabsorção óssea por vários meses. Em última análise, um novo estado de equilíbrio é atingido quando a reabsorção e a formação são combinadas (Fig. 31.9). Quando o tratamento é realizado com bisfosfonatos orais, um padrão semelhante é visto. Tanto os marcadores de reabsorção quanto os de formação óssea caem de forma monoexponencial em um intervalo médio de cerca de duas semanas, mas a resposta dos marcadores de formação fica atrasada por duas a três semanas.

Durante o período inicial, após o início da terapia em que a reabsorção cai, mas a formação continua a ser elevada, há uma absorção considerável de cálcio e fósforo para o osso, dessa forma, algum grau de hiperparatireoidismo secundário é habitual. Após bisfosfonatos intravenosos, isso é evidente de 2–4 semanas após as infusões, mas não é de qualquer grande importância na maioria dos pacientes. As concentrações de osteocalcina no plasma podem realmente aumentar em cerca de 30–40% dentro das duas primeiras semanas de tratamento, provavelmente porque o hiperparatireoidismo secundário estimula

um aumento da síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e este, por sua vez, estimula a produção de osteocalcina. As concentrações de osteocalcina posteriormente declinam com a queda da formação óssea. Devido a estas respostas diferentes e à fraca correlação com o ALP no estado não tratado, as medições de osteocalcina no plasma não são utilizadas no controle da doença de Paget.

O tratamento com calcitonina produz reduções tanto na atividade de ALP plasmático quanto na excreção de hidroxiprolina urinária para uma média de 50% dos valores pré-tratamento, no prazo de seis após o início do tratamento. O uso continuado de calcitonina não produz mais melhorias – o chamado fenômeno “platô” – e a descontinuação do tratamento é seguida por rápida recidiva.

Os bisfosfonatos têm feito o uso da calcitonina e de outros tratamentos obsoletos, uma vez que são muito mais eficazes e possuem menos efeitos colaterais. Um grande número de bisfosfonatos têm sido utilizados. Os mais recentemente desenvolvidos, como o zoledronato, são substancialmente mais potentes e possuem uma longa duração de ação. Os pacientes cujos marcadores de remodelação são reduzidos a baixos valores são mais propensos a permanecerem em “remissão” bioquímica por mais tempo. Por exemplo, se o P1NP plasmático é reduzido a $<40\mu\text{g/L}$ seis meses após o tratamento com zoledronato intravenoso, então $>90\%$ dos pacientes irão permanecer em remissão bioquímica por 6 anos. Se P1NP for reduzido apenas para o intervalo $60\text{--}80\mu\text{g/L}$, então somente $\sim 60\%$ dos pacientes permanecerão em remissão. Se o tratamento for interrompido, todos os pacientes parecem ter recidiva – embora, em pacientes com doença limitada, o tratamento com bisfosfonatos possa produzir remissões de dez anos ou mais.

A recidiva é primeiramente detectável através de bioquímica por um aumento nos marcadores de reabsorção óssea. A reintrodução do tratamento quando uma recidiva ocorre produz uma nova supressão dos marcadores de remodelação óssea, mas ela é proporcionalmente menor, de modo que o ponto mais baixo anterior é atingido, mas as concentrações não reduzem muito além desse ponto. Os bisfosfonatos, embora eficazes por via oral, são fracamente absorvidos pelo intestino e, por isso, regimes curtos intravenosos são frequentemente empregados. Os aminobisfosfonatos mais potentes (como o pamidronato, o ibandronato e o zoledronato), quando administrados por via intravenosa, pela primeira vez, provocam muitas vezes uma reação febril aguda.

O primeiro bisfosfonato a ser desenvolvido, o etidronato, possui um efeito tóxico sobre os osteoblastos e prejudica a mineralização quando administrado em doses elevadas ($>10\text{mg/kg}$ por dia) durante mais de 3 meses. O etidronato também tem um efeito muito maior na TmP/GFR que os outros bisfosfonatos, de modo que não é incomum a hiperfosfatemia durante o tratamento. Ele é pouco usado hoje em dia, já que os bisfosfonatos mais recentes são significativamente mais eficazes e possuem ação mais duradoura.

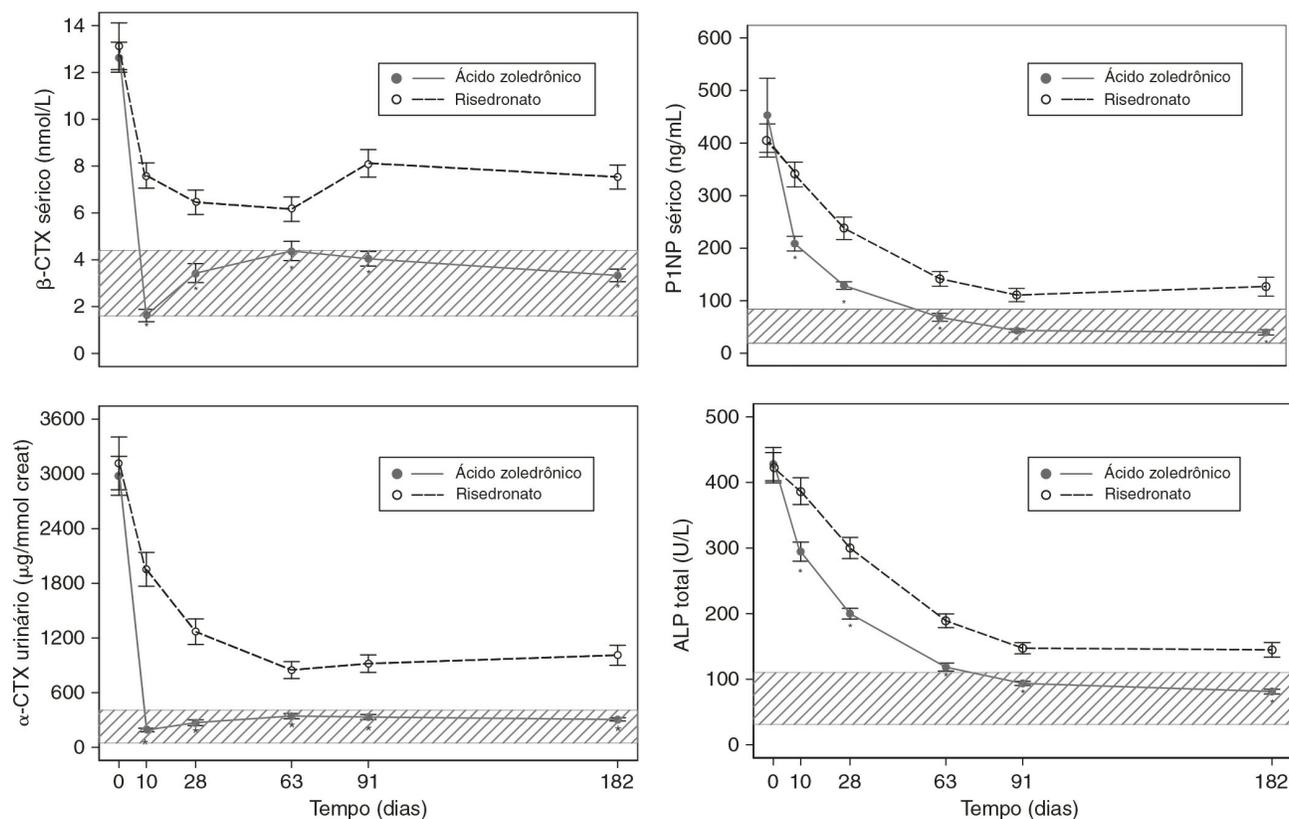


FIGURA 31.9 ■ O tratamento da doença de Paget. Efeitos de uma única infusão de 5mg de zoledronato ou 30mg/dia de risedronato oral durante dois meses sobre a remodelação óssea em pacientes com a doença de Paget. A queda muito rápida dos marcadores de reabsorção óssea ($\beta\text{-CTX}$ sérico e $\alpha\text{-CTX}$ urinário) é seguida por uma queda mais lenta nos marcadores de formação (P1NP sérico e ALP). O zoledronato produz uma

REMODELAÇÃO E DOENÇA ÓSSEA EM CRIANÇAS

Em bebês, crianças e adolescentes, a remodelação óssea avaliada por marcadores bioquímicos encontra-se em níveis mais elevados do que em adultos saudáveis. Em geral, as concentrações refletem a velocidade de crescimento. A [Figura 31.3](#) ilustra as mudanças relacionadas à idade na ALP e na osteocalcina: os valores médios no pico de velocidade de crescimento são 3–5 vezes maiores do que a média dos valores em adultos. Para P1NP, os valores médios no pico de velocidade de crescimento são 6–10 vezes maiores do que a média dos valores em adultos. Os marcadores de remodelação óssea não conseguem prever com precisão o acúmulo de osso durante o crescimento. A interpretação dos dados fornecidos pelos marcadores ósseos em crianças é difícil, pois a taxa de crescimento, o estado nutricional, o sexo, a idade, o estágio puberal e a função renal da criança precisam ser levados em conta.

Há relativamente pouca informação sobre o início da vida, mas, em lactentes saudáveis, o marcador urinário de reabsorção óssea NTX é baixo no nascimento, aumenta drasticamente nos primeiros dez dias de vida, permanece muito alto nos três meses seguintes de vida para, em seguida, diminuir a valores semelhantes aos do nascimento e aos do primeiro ano de vida.

Porque o novo osso formado durante a fase de crescimento é necessariamente imaturo, o isômero α -CTX do C-telopectídeo predomina quando este índice é medido. Anormalidades nos marcadores ósseos podem ser vistas em várias desordens tanto adquiridas quanto genéticas que afetam o osso direta ou indiretamente, as quais possuem, muitas vezes, valor diagnóstico ([Tabelas 31.5 e 31.6](#)).

TABELA 31.5 Anormalidades na remodelação óssea em doenças pediátricas ósseas

Doença	Anormalidades
Prematuridade	ALP ósseo e osteocalcina relativamente reduzidos, porém aumentam depois de várias semanas
Má absorção/desnutrição	Todos os marcadores de remodelação óssea relativamente reduzidos
Deficiência do hormônio do crescimento	Redução relativa dos marcadores de formação – que aumentam após o tratamento com hormônio do crescimento
Uso de glicocorticoide	Redução relativa nos marcadores de formação e de reabsorção
Deficiência de vitamina D	Aumento de ALP e P1NP, porém baixa osteocalcina: marcadores de reabsorção aumentados

TABELA 31.6 Anormalidades bioquímicas em doenças genéticas ósseas

Doença	Gene	Efeitos	Achados bioquímicos
Osteogênese imperfeita^a			
Haploinsuficiência	<i>COL1A1</i>	Produção insuficiente de colágeno tipo I	Baixas concentrações plasmáticas de P1NP e P1CP
“Tipo VI”	<i>SERPINF1</i>	?	Baixa concentração plasmática do fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF)
Síndrome de Bruck e Doença de Kuskokwin	<i>PLOD2</i> <i>FKBP10</i>	Telopectídeo de ligação cruzada comprometido	Reversão da piridinolina habitual: taxa molar de deoxipiridinolina urinária de ~9:1 para ~1:7
Síndrome Ehlers-Danlos^a			
Tipo cifoscoliótica (VIA)/ Síndrome do Nevo	<i>PLOD1</i>	Deficiência de lisil hidroxilase	Reversão da piridinolina habitual: taxa molar de deoxipiridinolina urinária de ~9:1 para ~1:7
Osteopetrose			
Autossômica recessiva (severa)	<i>TCIRG1</i>	Acidificação do compartimento extracelular do osteoclasto comprometida	Aumento de TRAP
Autossômica recessiva ou dominante (severa)	<i>CICN7</i>	Acidificação do compartimento extracelular do osteoclasto comprometida	Aumento de TRAP e da fração BB da creatinina quinase
Autossômica recessiva com acidose tubular renal (RTA)	<i>CAII</i>		RTA
Autossômica recessiva (intermediária)	<i>PLEKHM1</i>	Tráfego vesicular comprometido	Aumento de TRAP
Picnodisostose	<i>CTSK</i>	Deficiência de catepsina K	Baixa concentração de catepsina K, aumento da relação ICTP/CTX
Osteosclerose			
Displasia diafisária progressiva	<i>TGFB1</i>	Mutações afetam a latência associada ao peptídeo do TGF β 1 ↑ atividade do TGF β 1	Aumento moderado da ALP e de outros marcadores da remodelação óssea
Esclerose e doença de Van Buchem	<i>SOST</i>	Inativação de mutações no sclerostin	Aumento moderado da ALP e de outros marcadores da remodelação óssea
Doença de Paget juvenil	<i>TNFRSF11B</i>	Deficiência de osteoprotegerina	Aumento elevado da ALP e de outros marcadores da remodelação óssea

Osteólise expansiva familiar	<i>TNFRSF11A</i>	Mutações ativadoras de RANK	Aumento significativo da ALP e de outros marcadores da remodelação óssea
Displasia fibrosa poliostótica	<i>GNAS1</i>	Mutações somáticas ativadoras em G _s α	Aumento significativo da ALP e de outros marcadores da remodelação óssea

*Nota: Apenas variantes com as alterações bioquímicas distintas são listadas. Por favor, remeter-se ao texto para explicações das abreviaturas.

DOENÇAS ÓSSEAS GENÉTICAS

Há numerosas doenças ósseas genéticas. A discussão a seguir refere-se apenas a essas condições não detalhadas anteriormente, para as quais o laboratório de bioquímica clínica possui um papel fundamental no diagnóstico ([Tabela 31.6](#)).

Osteogênese imperfeita

O termo osteogênese imperfeita (OI) engloba um grupo de doenças genéticas normalmente definidas pelas fraturas de repetição, perda de massa óssea e fragilidade esquelética. A maioria dos casos é predominantemente herdada e resulta de mutações nos genes que codificam o colágeno tipo I (*COL1A1* e *COL1A2*). A condição não é sinônimo de colágeno tipo I com anomalias. Um grande número de distúrbios genéticos, que afetam o colágeno tipo I ou a sua modificação pós-translacional e que levam a fenótipos esqueléticos, não estão incluídos no grupo da OI. Estes incluem a doença de Caffey e as variações tipo VI e VII da síndrome de Ehlers–Danlos. Além disso, algumas doenças genéticas de fragilidade esquelética incluídas na classificação de OI são consequências de mutações em genes chave dos osteoblastos (*LRP5*, *WNT1* e *SP7*), que codificam proteínas envolvidas com a homeostase da matriz e não são diretamente relacionados com o metabolismo do colágeno e com a estrutura da matriz.

Mais de 200 mutações nos genes do colágeno *COL1A1* e *COL1A2* que causam OI foram identificadas. Todas as mutações resultam na diminuição da síntese e da secreção do procolágeno tipo I normal. Quando não é sintetizado procolágeno anormal, o fenótipo é geralmente leve: esta é a forma mais comum da doença, que ocorre quando uma mutação em um dos genes de *COL1A1* produz um alelo nulo (haploinsuficiência). Quando as moléculas normais são sintetizadas, além do colágeno tipo I normal, o fenótipo pode variar de muito leve à letal, dependendo da natureza e da localização da mutação.

O diagnóstico de OI é predominantemente baseado em avaliação clínica (incluindo histórico familiar) e de imagem. Os exames bioquímicos são úteis para excluir diagnóstico diferencial, mas, com algumas exceções, geralmente não são específicos. O ultrassom e os exames radiográficos são úteis para o diagnóstico intrauterino de fetos severamente afetados. A quantidade e algumas características estruturais do colágeno tipo I produzido por fibroblastos de pele cultivados podem ser analisadas *in vitro*.

Os índices bioquímicos usuais da doença óssea metabólica estão normais na osteogênese imperfeita, apesar de marcadores de reabsorção estarem muitas vezes aumentados quando o paciente é imobilizado. Em pacientes com haploinsuficiência, os marcadores plasmáticos de formação óssea, peptídeo procolágeno C-terminal e peptídeo procolágeno N-terminal (que são derivados do colágeno tipo I) estão relativamente baixos quando comparados a outros marcadores de formação óssea tais como o ALP.

As bases genéticas de inúmeras variantes de OI recessivamente herdadas foram identificadas. A maioria dos genes envolvidos codificam proteínas que regulam a modificação pós-tradução do colágeno tipo I e há alguns casos em que testes bioquímicos podem ajudar. Em pacientes com síndrome de Bruck (OI com contraturas), em que há uma ligação cruzada do colágeno comprometida (devido a mutações em *FKBP10* ou em *PLOD2*), a proporção habitual entre piridinolina e deoxipiridinolina na urina está invertida. Outra variante recessiva de OI resulta de mutações em *SERPINE1* que codificam o fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF), uma glicoproteína secretada com função ainda pouco esclarecida no osso. O fator derivado do epitélio pigmentado pode ser medido no soro normal e é detectável no soro de pacientes com esta variante de OI.

O tratamento com bisfosfonatos é amplamente utilizado em crianças com formas mais graves de osteogênese imperfeita. Durante o crescimento, os osteoclastos removem o osso da superfície endosteal da diáfise e da esponjosa primária da metáfise, como parte do processo de modelagem. Os bisfosfonatos inibem a reabsorção osteoclástica, com o resultado final de que o córtex está mais espesso e o número trabecular está aumentado. A dor óssea é reduzida, os ossos são mais fortes e fraturam com menos frequência. O benefício dos bisfosfonatos em crianças e adultos com formas mais leves de osteogênese imperfeita é menos certo.

Massa óssea alta

Distúrbios de massa óssea alta são classificados de acordo com a existência de formação excessiva de osso (osteosclerose) ou com uma falha de reabsorção óssea (osteopetrose).

Osteopetrose

A osteopetrose é classificada de acordo com o a quantidade, normal ou elevada, de osteoclastos: rica em osteoclastos (na maioria dos casos) ou pobre em osteoclastos. A osteopetrose rica em osteoclastos surge devido a mutações em inúmeros genes que codificam proteínas importantes na geração e na excreção de íons de hidrogênio na superfície óssea selada sob o osteoclasto. Os genes envolvidos são geralmente *TCIRG1*, *CICN7*, *PLEKHM1* ou *CAII*. Os osteoclastos são normalmente abundantes, mas a sua capacidade de reabsorver osso é prejudicada. A osteopetrose grave se manifesta tipicamente durante a infância. O espaço de medula óssea é ocluído, então o bebê desenvolve anemia leucoeritoblástica com hematomas e sangramentos e hematopoiese extramedular. O crescimento é pobre e a cegueira e a surdez ocorrem devido à compressão do nervo cranial. As características radiográficas são diagnósticas. A concentração plasmática de cálcio pode variar e parece refletir a ingestão de cálcio. A restrição de cálcio na dieta pode precipitar tetania, presumivelmente por causa do efeito de reabsorção óssea osteoclástica. A excreção urinária de cálcio geralmente é baixa. A atividade e a concentração total da fosfatase ácida resistente ao tartarato estão aumentadas, embora o ALP esteja normal. Essa condição pode ser curada por transplante de medula óssea bem sucedida, o que permite a colonização da medula do hospedeiro por precursores de osteoclastos normais.

A deficiência de anidrase carbônica II, resultante da mutação do gene *CAII*, é uma doença congênita compreendendo osteoporose, acidose tubular renal e calcificação cerebral. Embora a hematopoiese não seja afetada, a compressão do nervo cranial pode ser uma característica. Os achados laboratoriais incluem uma acidose metabólica e uma atividade muito reduzida da enzima anidrase carbônica II em eritrócitos. Esta enzima é amplamente distribuída e encontrada, além de outros lugares, nos osteoclastos normais.

As formas pobres em osteoclastos surgem a partir de mutações em *TNSF11* (que codifica RANKL) ou em *TNFRSF11* (que codifica RANK). As crianças com esta última também apresentam hipogamaglobulinemia e comumente desenvolvem hipercalcemia grave, porém transitória, após o transplante de medula.

Displasia diafisária progressiva

Esta condição osteoesclerótica resulta de mutações no gene que codifica o TGFβ. Ela caracteriza-se pela formação de osso novo, afetando predominantemente a diáfise de ossos longos e o crânio. As características clínicas podem incluir dificuldade em caminhar, perda de massa muscular e dor nas pernas. Achados laboratoriais dignos de nota incluem o aumento da atividade plasmática de ALP e de outros marcadores de remodelação óssea.

Hiperfosfatemia familiar ou idiopática (Doença de Paget juvenil)

Esta é uma doença muito rara herdada recessivamente que resulta na deleção do gene para a osteoprotegerina (*TNFRSF11B*) ou de mutações de inativação do mesmo gene. O início é na infância com anormalidades esqueléticas, incluindo nanismo, fragilidade óssea, uma cabeça grande e arqueamento anterior dos ossos dos membros. O osso mostra uma atividade celular muito maior. As alterações bioquímicas características são elevados níveis de atividade de ALP no plasma e de todos os outros marcadores de renovação óssea.

Outros distúrbios

Osteólise expansiva familiar e distúrbios relacionados

Essas raras condições de herança dominante resultam de mutações ativadoras no domínio do peptídeo sinal de RANK. Lesões líticas expansivas e dolorosas desenvolvem-se sobre o osso. As alterações bioquímicas características são o aumento sustentado da atividade de ALP no plasma e de todos os outros marcadores de renovação óssea.

Fibrogênese óssea imperfeita

A fibrogênese óssea imperfeita é um distúrbio da matriz óssea em que o colágeno é depositado de forma aleatória. O início ocorre após os 50 anos de idade e se apresenta como dores ósseas severas e suaves. A atividade de ALP no plasma é consistentemente elevada.

Displasia fibrosa polioestótica

A displasia fibrosa polioestótica é caracterizada por áreas bem delimitadas de fibrosa na medula óssea, que substituem o osso e dão aparência radiográfica de cistos, através das quais podem ocorrer fraturas patológicas. A ALP plasmática e a hidroxiprolina urinária estão aumentadas de forma variável, dependendo da extensão da doença. O maior interesse bioquímico

nesse distúrbio é a sua associação com doenças endócrinas como tireotoxicose, acromegalia, síndrome de Cushing, puberdade precoce e osteomalacia hipofosfatêmica (síndrome de McCune–Albright). As desordens endócrinas são a consequência da ativação da adenilato ciclase (não ligante dependente) constitutiva do sistema de segundo mensageiro. Elas surgem a partir de mutações somáticas no gene para a subunidade α da proteína de ligação guanina estimulante ($G_s\alpha$), que constitui uma parte crítica do sistema de ativação de adenilato ciclase, que liga o receptor ao segundo mensageiro.

CONCLUSÃO

O osso é um tecido metabolicamente ativo. No osso maduro, existe um ciclo contínuo de reabsorção e substituição óssea. Os osteoblastos são responsáveis pela síntese da matriz óssea e os osteoclastos pela reabsorção óssea. O importante papel dos osteócitos é cada vez mais reconhecido. A formação normal do osso, o metabolismo e a reparação dependem da atividade coordenada destas células e da integridade dos mecanismos de homeostase de cálcio e fósforo, que envolvem principalmente o hormônio da paratireoide, o FGF23 e a vitamina D.

A doença óssea metabólica pode ocorrer devido a anormalidades intrínsecas dos elementos celulares do osso ou a anormalidades nos mecanismos de homeostase do cálcio e fósforo.

A doença metabólica óssea mais comum é a osteoporose: uma redução generalizada da densidade óssea devido a um desequilíbrio entre as taxas de formação e reabsorção óssea, que pode ter várias causas, entre as quais a deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa, particularmente importante; a osteomalacia, um defeito de mineralização relacionada tanto com a falta de cálcio ou fósforo quanto com um defeito de função dos osteoblastos; a DRC-MBD, uma doença óssea complexa que ocorre em pacientes com doença renal crônica; e a doença de Paget, uma condição de etiologia desconhecida, caracterizada por um grande aumento da atividade osteoclástica e pela formação de osso de forma desordenada.

As determinações bioquímicas são de grande importância no diagnóstico de doenças ósseas metabólicas e na avaliação da resposta dos pacientes ao tratamento.

Leitura complementar

Kanis JA. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone. 2nd ed. London: M Dunitz; 1998.

A contribuição definitiva para a Doença de Paget.

Rosen CJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Ames, IO: Wiley/American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR); 2013.

Uma contribuição sucinta e obrigatória para o atual estado de conhecimento no campo de biologia óssea, metabolismo do cálcio e doenças ósseas metabólicas, escrita pelos expoentes dos respectivos campos.

Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2nd ed. London: Academic Press; 2006.

Uma boa fundamentação em bioquímica óssea.

Smith R, Wordsworth P. Clinical and biochemical disorders of the skeleton. Oxford: Oxford University Press; 2005.

Uma excelente referência em desordens do esqueleto associadas às anormalidades bioquímicas e genéticas.

APÊNDICE 31.1: INDICAÇÕES PARA BIÓPSIA DIAGNÓSTICA NO OSSO TRANSILÍACO

- Excessiva fragilidade esquelética em circunstâncias incomuns (p.ex. em adultos jovens)
- Quando um defeito de mineralização é uma possibilidade de diagnóstico
- Caracterização de lesão óssea em DRC-MBD
- Diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento na osteomalacia resistente à vitamina D e em distúrbios relacionados
- Quando há suspeita de uma doença metabólica óssea rara

Para obter o máximo de informações em uma biópsia óssea, é aconselhada a marcação do osso com fluorocromo. A tetraciclina (250mg q.d.s.) ou a demeclociclina (150mg q.d.s.) devem ser administradas por via oral, durante dois dias, 18 e 17 dias antes da biópsia, e novamente cinco e quatro dias antes da biópsia. As tetraciclina são levadas para a frente de mineralização e sua “dupla marcação” permite o cálculo da formação óssea e a taxa de mineralização. A biópsia deve ser coletada em formalina tamponada com fosfato ou álcool 70% e não deve ser descalcificada. Um histomorfometrista experiente em questões ósseas é necessário para interpretar a biópsia.

APÊNDICE 31.2: PROTOCOLO PARA O TESTE DE DESFERROXAMINA EM PACIENTES EM DIÁLISE

Desferroxamina (DFO) 5mg/kg de peso corporal é administrada i.v. (em 100mL de dextrose a 5% durante os últimos 60 minutos de uma sessão de diálise em pacientes de hemodiálise). A concentração de alumínio no plasma é determinada antes

desta sessão e antes da sessão subsequente (ou seja, aproximadamente 44h após a administração de DFO).

Um incremento no alumínio plasmático $>7,5\mu\text{ mol/L}$ sugere um acúmulo de alumínio no osso. Quando ocorrido com uma baixa concentração de PTH ($<15\text{ pmol/L}$ com um ensaio de PTH intacto), é um indicativo de uma alta carga total de alumínio, além de apresentar uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 95% para o diagnóstico da doença óssea relacionada ao alumínio.

Se o PTH plasmático é $>65\text{ pmol/L}$, os pacientes não estão propensos aos efeitos do alumínio frente à mineralização óssea.

Bioquímica das desordens articulares

Jeremy G. Jones

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

O SISTEMA ARTICULAR

DESORDENS DO SISTEMA ARTICULAR

Osteoartrite (OA)

Artrite inflamatória

Doenças do tecido conjuntivo

Dor

Artrite por deposição de cristais

ENVOLVIMENTO ARTICULAR NAS DOENÇAS ENDÓCRINAS E METABÓLICAS

Diabetes melito

Outras desordens endócrinas

Hemocromatose

Alcaptonúria

TESTES LABORATORIAIS NA DOENÇA ARTICULAR

Anemia na artrite reumatoide (AR)

A resposta de fase aguda

Análise do líquido sinovial

Fator reumatoide

Outros testes de anticorpos

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

Uma vez que anormalidades bioquímicas são responsáveis por algumas desordens articulares, a bioquímica clínica ocupa parte importante no diagnóstico, tratamento e monitoramento de muitas dessas condições.

Este capítulo se inicia com uma descrição do sistema articular e de suas desordens, o que colocará em evidência o papel da bioquímica nessas doenças.

A sinovite por deposição de cristais, mais conhecida como gota ou pseudogota, é a única condição articular comum causada por uma anormalidade bioquímica subjacente. Isso é descrito em detalhes juntamente à análise do líquido sinovial, a única investigação bioquímica primeiramente disponível ao reumatologista.

Algumas doenças com anormalidades bioquímicas primárias como a diabetes, alcaptonúria, algumas condições endócrinas e a hemocromatose apresentam manifestações articulares e também serão discutidas.

Algumas anormalidades imunológicas são a causa de um importante grupo de doenças reumáticas: as doenças do tecido-conjuntivo. A formação de autoanticorpos é a principal manifestação da doença e, em alguns hospitais, testes para identificar e mensurar esses autoanticorpos são realizados em laboratório bioquímico. Esses testes estão brevemente descritos.

O SISTEMA ARTICULAR

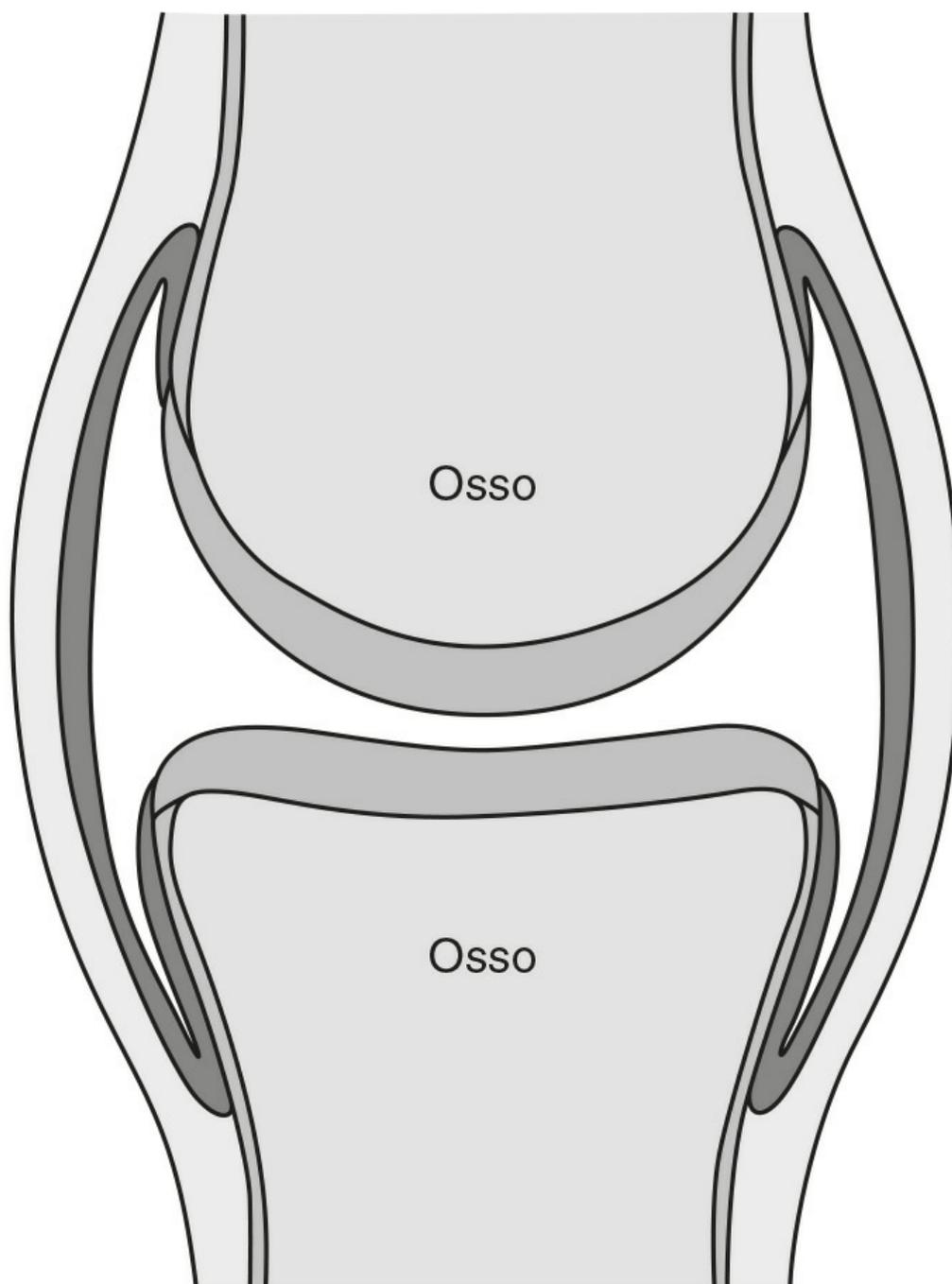
A articulação é a principal estrutura do sistema articular. As articulações podem ser consideradas como descontinuidades no esqueleto que permitem mobilidade controlada. Elas possuem estruturas diferentes que variam de acordo com suas necessidades funcionais. Quando o movimento não é necessário, a articulação é circundada por um resistente tecido fibroso (p. ex. as “suturas” cranianas). Nas articulações cartilaginosas, as extremidades ósseas são unidas por fibrocartilagem compressiva e reforçadas por um resistente tecido fibroso (como na sínfise púbica e na articulação manúbrio esternal) que permitem apenas uma pequena mobilidade. Esse tipo de articulação tende a ser localizada centralmente. Se um movimento moderado ou excessivo é requerido, um espaço deve existir entre as extremidades ósseas, formando uma articulação “sinovial” descontínua. A maioria das articulações periféricas pertencem a esta categoria.

As articulações mais importantes do ponto de vista do clínico são as periféricas, que permitem que nossos braços e pernas se movam completamente de diversas formas, nossas mãos sejam dotadas de destreza e força, nossos pés nos carreguem o tempo todo quando estamos de pé, quando andamos, corremos e pulamos.

Enquanto articulações sinoviais possuem a mesma estrutura e fisiologia básicas, algumas articulações evoluem diferencialmente, dependendo da situação e do que é requisitado a elas. Por exemplo, o joelho, o tornozelo e as articulações dos dedos, que se movem principalmente em um único plano, são articulações em “dobradiça”, enquanto o quadril e o ombro, que se movem em todas as direções, são articulações em bola e encaixe. Obviamente, para realizar até mesmo a mais simples das tarefas, como abrir uma porta ou subir um degrau, é necessário coordenar o movimento de diversas articulações, isto sem mencionar a contração e o relaxamento dos músculos ao redor das articulações.

A estrutura da articulação sinovial consiste em um espaço com pressão negativa em seu interior (Fig. 32.1). As extremidades ósseas que se articulam (superfícies articulares) são recobertas por cartilagem articular. Essa cartilagem é constituída de proteoglicanos e colágeno, combinados de forma a absorver grandes pressões como um choque, enquanto oferecem uma superfície lisa para movimentos leves e de baixo atrito. Uma articulação saudável é lubrificada por uma pequena quantidade de líquido sinovial (0-4 mL). Esse líquido é um ultrafiltrado plasmático que possui componentes adicionais secretados pela sinóvia. O mais importante destes componentes é o hialuronato, um dissacarídeo linear com peso molecular ao redor de 10^7 Da. O hialuronato confere ao líquido suas propriedades viscoelásticas que previnem que a cartilagem falhe e torne impossível a realização de movimentos finos. A cartilagem e o líquido sinovial mantêm, juntos, coeficientes de atrito da ordem de menos de 0,02.

As extremidades ósseas são envolvidas por uma resistente cápsula articular que é revestida pela membrana sinovial, uma estrutura com a espessura de apenas uma ou duas células (Fig. 32.1). As células sinoviais fagocitam depósitos intra-articulares, secretam muitos componentes do líquido sinovial e possuem funções imunológicas.



Legenda			
	Cartilagem articular		Membrana sinovial
	Cápsula articular		Periosteio

FIGURA 32.1 ■ Articulação sinovial característica.

Quando falamos de “desordens articulares”, não podemos considerar a articulação isoladamente. Cada articulação depende de outras estruturas como ligamentos, tendões, músculos e ossos que contribuem para a sua função e estabilidade. Doenças musculares e ósseas serão abordadas em capítulos separados.

DESORDENS DO SISTEMA ARTICULAR

Existem mais de 100 desordens reumáticas com diferentes causas subjacentes, diferentes tratamentos e diferentes prognósticos. Essas condições podem ser divididas amplamente em doenças não inflamatórias, dentre as quais a osteoartrite é a mais importante, e condições inflamatórias, como a artrite reumatoide (AR), a espondilite anquilosante e o lúpus eritematoso sistêmico (LES ou lúpus).

Osteoartrite (OA)

A forma mais comum de doença articular é a osteoartrite, que é aquela na qual a cartilagem articular passa a apresentar fissuras e vai se desgastando gradualmente. A articulação, na tentativa de autorreparação, começa a formar pequenos crescimentos ósseos ao seu redor (osteófitos). Assim como algumas raras desordens bioquímicas como a alcaptonúria, os traumas em articulações predis põem ao desenvolvimento da OA. Entretanto, na maioria dos casos, exceto por uma predisposição genética e um aumento da frequência com a idade, a causa não é possível de ser identificada. Por muitos anos acreditou-se que a OA se devesse à degeneração ou “uso e desgaste”. Recentemente, temos observado que um determinado grau de inflamação está presente e que pirofosfato de cálcio e fosfato básico de cálcio são frequentemente encontrados nas articulações osteoartíticas (a seguir).

Até o momento não há tratamento para esta condição. O joelho e os quadris são normalmente afetados e, se ocorrer dor forte e severa limitação do movimento, o cirurgião ortopédico poderá remover a articulação e substituí-la por uma prótese, normalmente com resultados satisfatórios.

Artrite inflamatória

A outra grande classe de doenças articulares é a artrite inflamatória. Esta classe consiste em um grupo de doenças imunológicas sistêmicas que tem foco na sinóvia da articulação. A artrite reumatoide (AR) é a principal forma de artrite inflamatória. Na AR ocorre um desbalanço entre citocinas pró e anti-inflamatórias, que favorece a indução de autoimunidade (reação imune contra os tecidos do próprio organismo), inflamação crônica e dano articular. A sinóvia se torna inflamada, resultando em dor, sensibilidade, aquecimento e inchaço da articulação, assim como reações sistêmicas de mal-estar e fadiga. Uma reação de fase aguda é sucedida, que pode ser detectada e monitorada pela mensuração da concentração plasmática da Proteína-C reativa (PCR) ou pela velocidade de hemossedimentação (VHS). Apesar de poder ocorrer como um processo separado, as células sinoviais aumentam em tamanho e número, a sinóvia se torna espessa e desenvolve alterações de inflamação crônica como infiltração por macrófagos e linfócitos. Alterações em vasos da pequena circulação também ocorrem. A quantidade de líquido sinovial também aumenta, aumentando o inchaço e a disfunção da articulação afetada. Diversas citocinas associadas ao processo reumatoide podem ser encontradas no tecido e líquido sinovial, as quais incluem o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 e 6 (IL-1 e IL-6). Também ocorrem anormalidades com os linfócitos B e T. Se nada for feito, a sinóvia espessa irá se espalhar sobre a cartilagem e causar erosões na mesma e no tecido ósseo adjacente. Isso resulta em dano à articulação, deformidade e incapacidade.

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, como, por exemplo, diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno, são menos utilizados atualmente. Embora normalmente proporcionem alívio dos sintomas, eles aumentam os riscos de eventos cardiovasculares, podem causar doença renal crônica e não influenciar no prognóstico da enfermidade em longo prazo.

O maior problema é a inflamação crônica que resulta, por longo prazo, em dano articular e incapacidade. Até 20 anos atrás havia pouco a ser feito para diminuir ou mesmo cessar o progresso inexorável deste processo destrutivo, o que significava que muitas pessoas com AR poderiam se tornar inválidas, com dor e deformidades. No entanto, houve melhora significativa no tratamento com medicamentos para essa desagradável condição. Foi compreendido que é necessário que se faça o diagnóstico da doença o mais cedo possível. Isso permite que o tratamento com fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DARMDs) (p. ex., metotrexato, leflunomida, sulfassalazina) seja iniciado assim que possível. Como regra, esses medicamentos controlam a artrite rapidamente, porém fármacos diferentes servem a pessoas diferentes, assim muitas vezes um determinado processo de tentativa e erro é necessário. As DARMDs são administradas por longo período e podem causar efeitos adversos, como danos ao fígado ou supressão medular, e testes hematológicos regulares (hemograma completo, PCR, VHS e testes de função hepática) são utilizados para monitorar a segurança do tratamento bem como a atividade da doença.

Recentemente, o tratamento da AR foi revolucionado pela introdução dos assim chamados “biológicos” (anticorpos monoclonais desenvolvidos para interagir com citocinas efetoras ou alterar a função dos linfócitos T ou B). Esses medicamentos possuem custo elevado e precisam ser administrados por longo tempo, assim, atualmente eles têm sido utilizados em casos que não apresentaram sucesso com o tratamento à base de DARMDs. Entretanto, podem ainda vir a se

tornar a primeira linha de tratamento para a AR. Esses biológicos possuem em comum o uso de agentes contra o TNF α (p. ex., etanercept) e anti-IL-6 (tocilizumab), assim como depletors de células B (rituximab) e bloqueadores de células T (abatacept). Essa é uma área de intensas pesquisas, com potencial de transformar o tratamento não só da AR, mas também de muitas outras doenças imunológicas.

Outros exemplos de artrite inflamatória crônica incluem a espondilite anquilosante, que afeta principalmente as pequenas articulações da coluna vertebral, a artrite associada à psoríase e a artrite “reativa” que é vista em resposta a certas infecções gênito-urinárias e intestinais.

Doenças do tecido conjuntivo

As doenças do tecido conjuntivo (DTCs) fazem parte de um fascinante grupo de condições em que, por razões desconhecidas, o funcionamento normal do sistema imune se torna alterado, levando o organismo a reagir contra si mesmo. Em pacientes saudáveis, o sistema imune consiste em uma série de mecanismos equilibrados que guiam as defesas contra substâncias alheias ao organismo, como bactérias, vírus ou tecidos estranhos, porém ele não reage contra si mesmo. A identificação de um tecido estranho ao corpo (um antígeno) é o primeiro passo no processo e é seguido por uma série de reações defensivas que incluem a elaboração de anticorpos. Nas DTCs, a habilidade individual de reconhecer seu próprio tecido desaparece e elas formam anticorpos contra os tecidos do próprio organismo (autoanticorpos). Em alguns casos, eles são responsáveis pela manifestação clínica da doença; em outros eles são o efeito periférico da doença subjacente. As teorias da patogênese das doenças do sistema imune são discutidas no [Capítulo 30](#).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) afeta principalmente mulheres jovens e pode envolver um ou mais sistemas orgânicos. Caracteriza-se pela formação de autoanticorpos contra o núcleo das células ou parte dele, o que se acredita ser responsável por muitas das manifestações da doença.

Dor articular é comum, embora o dano articular, semelhante ao que ocorre na AR, não seja comum. LES pode resultar numa variedade de manifestações em outros sistemas, por exemplo, várias erupções cutâneas, anemia hemolítica e glomerulonefrite, levando a dano renal, assim como problemas cerebrais, pulmonares e cardíacos que podem ser ameaçadores à vida.

Autoanticorpos contra o núcleo celular (fator antinuclear, FAN) estão presentes no plasma de quase todos os pacientes com LES. Entretanto, eles também estão frequentemente presentes em outras DTCs e em uma proporção de pessoas saudáveis. Anticorpos contra determinados componentes do núcleo são mais específicos. Por exemplo, anticorpos contra o DNA de dupla hélice são fortemente sugestivos de LES.

O manejo depende do sistema afetado. As manifestações articulares e cutâneas podem muitas vezes ser controladas com hidroxiquina e/ou baixas doses de prednisona. Casos mais severos requerem o uso de altas doses de corticoides com imunossupressão pelo uso da ciclofosfamida, azatioprina ou micofenolato de mofetila.

Outras DTCs são associadas à formação de autoanticorpos, embora nestes casos não se acredite que a doença seja causada por um específico complexo de antígeno-anticorpo como no LES. Exemplos destas condições incluem: síndrome de Sjögren, polimiosite, esclerodermia e cirrose biliar primária.

Para detalhes e anormalidades imunológicas associadas, veja a [Tabela 32.1](#). Esta tabela é, se necessário, um guia bastante simplificado para alguns dos mais importantes sinais e sintomas vistos nas DTCs, juntamente com seus anticorpos associados. Às vezes existem anticorpos comuns a várias doenças e anticorpos que, de certa forma, são vistos em todos os casos.

TABELA 32.1 Doenças do tecido conjuntivo, seus sinais clínicos mais comuns e autoanticorpos frequentemente associados

Doença	Sinais Clínicos	Autoanticorpos
LES	Erupções cutâneas, dores articulares, glomerulonefrite, anemia hemolítica, leucopenia, lúpus neuropsiquiátrico, pericardite, pleurisia, vasculite, fadiga	Fator antinuclear Anti-DNA de dupla hélice Anti-Sm Anti-Ro Anti-La
Esclerodermia	Espessamento da pele, fenômeno de Raynaud, hipertensão pulmonar, calcinose, fibrose pulmonar	Fator antinuclear Anticentrômero
Síndrome de Sjögren	Olhos secos, boca seca, articulações doloridas, fadiga, fenômeno de Raynaud	Fator antinuclear Anti-Ro Anti-La Fator reumatoide
Polimiosite	Fraqueza e perda de massa muscular, dores articulares, fibrose pulmonar, fadiga	Fator antinuclear Anti-Jo-1 Antissintetase
Dermatomiosite	Fraqueza e perda de massa nos músculos proximais, erupções cutâneas, dores nas articulações, fibrose pulmonar	Fator antinuclear Anti-Mi2

Granulomatose de Wegener	Vasculite, sinusite, infiltração pulmonar, glomerulonefrite, erupções cutâneas	cANCA
Poliangiite microscópica	Glomerulonefrite, dores articulares e musculares, erupções cutâneas, infiltração pulmonar	pANCA
Cirrose biliar primária	Icterícia, prurido, dores articulares, fenômeno de Raynaud	Antimitocondrial

cANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos citoplasmático; pANCA, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

Dor

Ao transpor do laboratório para a clínica ou cirurgia, as “doenças articulares” tomam outra perspectiva. Cerca de um quinto dos pacientes em um consultório cirúrgico irão sofrer de sintomas musculoesqueléticos, como dor local, dor difusa, inchaço ou incapacidade. Apenas uma parte desses pacientes apresentará o diagnóstico de alguma doença específica ou de anormalidades anatômicas. Alguns apresentarão anormalidades associadas à forma como utilizam seu sistema musculoesquelético (dores “mecânicas”), enquanto, em outros casos, nenhuma anormalidade será identificada. Isso não significa que os sintomas sejam imaginários, porém, na ausência de uma anormalidade, se ater ao diagnóstico e à “cura” de uma doença será, claramente, inútil. Médicos são treinados para diagnosticar doenças e então tratá-las. Muitos médicos se sentem desconfortáveis quando não são capazes de fechar um diagnóstico. Isto pode forçá-los a solicitar investigações desnecessárias em pacientes ansiosos, expondo assim ambas as partes ao perigo dos falso-positivos, a erros laboratoriais e a interpretações enganosas de exames.

Como reumatologista, o autor recebe semanalmente um ou dois pacientes encaminhados como consequência de testes hematológicos realizados de forma inadequada. Estes pacientes normalmente possuem sintomas mecânicos ou musculoesqueléticos inexplicáveis e seus médicos realizaram uma bateria de testes que demonstraram vagas conotações reumatológicas, presumivelmente para tranquilizarem a si mesmos ou para demonstrarem que estão fazendo algo pelo paciente. O problema é que esses testes são geralmente positivos em pessoas saudáveis, especialmente em níveis baixos. Por exemplo, baixas titulações de FAN são muito comuns, e isto é comum para uma variedade de mulheres jovens ansiosas que são encaminhadas com dores, “fracamente positivas” para FAN, e um pacote de informações desencontradas da internet sobre quão fatal é o LES. Informadas sobre o seu teste “positivo”, elas normalmente precisam aguardar muitos meses para agendar o encaminhamento, sentindo medo e ansiedade, e chegam preparadas para escutar o pior. Testes falso-positivos para fatores reumatológicos, altas concentrações de ácido úrico plasmático e um discreto aumento no VHS produzem um fluxo constante de pessoas bastante preocupadas com o medo que possuem de ter artrite reumatoide, gota ou doença inflamatória, respectivamente. Testes inapropriados não são apenas preocupação do bioquímico. Eles trazem um conjunto de trabalhos desnecessários ao clínico, mas as vítimas reais são os pacientes desafortunados que têm de suportar longos períodos de conflitos desnecessários, estresses e incertezas.

Artrite por deposição de cristais

Da mesma forma que os cristais se formam *in vitro*, quando a concentração de um soluto é suficientemente alta para permitir a nucleação e o crescimento, assim também acontece *in vivo*. Cristais são ocasionalmente encontrados no líquido articular. Estes incluem cristais de urato monossódico (UM), pirofosfato de cálcio (PFC), fosfato básico de cálcio, colesterol e oxalato. A resposta do organismo aos cristais varia. Em alguns casos, a presença de cristais em uma articulação provoca uma reação inflamatória severa, mas alguns pesquisadores têm observado cristais no líquido articular de pacientes assintomáticos. Diferentes cristais tendem a se desenvolver em diferentes locais. Cristais de urato monossódico são depositados principalmente na cartilagem e na sinóvia, PFC na fibrocartilagem articular e os de fosfato básico de cálcio nos tendões e na cartilagem hialina. A formação dos cristais é influenciada por fatores físicos como a temperatura e a concentração do íon hidrogênio (pH), porém é um processo complexo e o que se segue é uma simplificação prática.

Hiperuricemia e gota

Gota é a forma mais conhecida de artrite por deposição de cristais e é causada pela deposição de cristais de urato monossódico nos tecidos articulares. O termo hiperuricemia é utilizado para descrever o excesso de ácido úrico ou urato sanguíneos tal como definido por sua solubilidade no plasma a 37°C; isto é, acima de 0,42 mmol/L em homens e acima de 0,36 mmol/L em mulheres. Apesar de existir uma relação entre deposição de urato monossódico e hiperuricemia, esta não é absoluta. Hiperuricemia sem crises de artrite gotosa é comum e às vezes, particularmente durante uma crise aguda, as concentrações de ácido úrico plasmático podem estar normais.

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas (Fig. 32.2). As purinas são componentes dos ácidos nucleicos e de nucleotídeos que estão envolvidos na transformação de energia e nas reações de fosforilação e agem como mensageiros

intracelulares. Elas são derivadas da dieta, da quebra de nucleotídeos e de sua síntese. Purinas são metabolizadas a urato por meio das xantinas e hipoxantinas, sendo que o passo final é catalizado pela xantina oxidase. Os rins excretam dois terços do urato, sendo o restante removido por via intestinal, onde é quebrado em dióxido de carbono e amônia pela ação bacteriana. A quantia de urato acumulada no organismo depende da relação entre o que entra pela dieta, da quebra de nucleotídeos e de sua síntese, *versus* o que é eliminado pelos rins e intestinos. A hiperuricemia resulta de excessiva produção de urato ou de sua reduzida excreção, ou, às vezes, de ambos os mecanismos. A média da quantidade total de ácido úrico em homens é de 1,2 g e de 0,6 g em mulheres. Dois terços são convertidos a cada dia. A quantidade de ácido úrico nas pessoas com gota chega a 2-4 g; aqueles com deposição de urato (tofus) podem apresentar quantidades acima de 30 g.

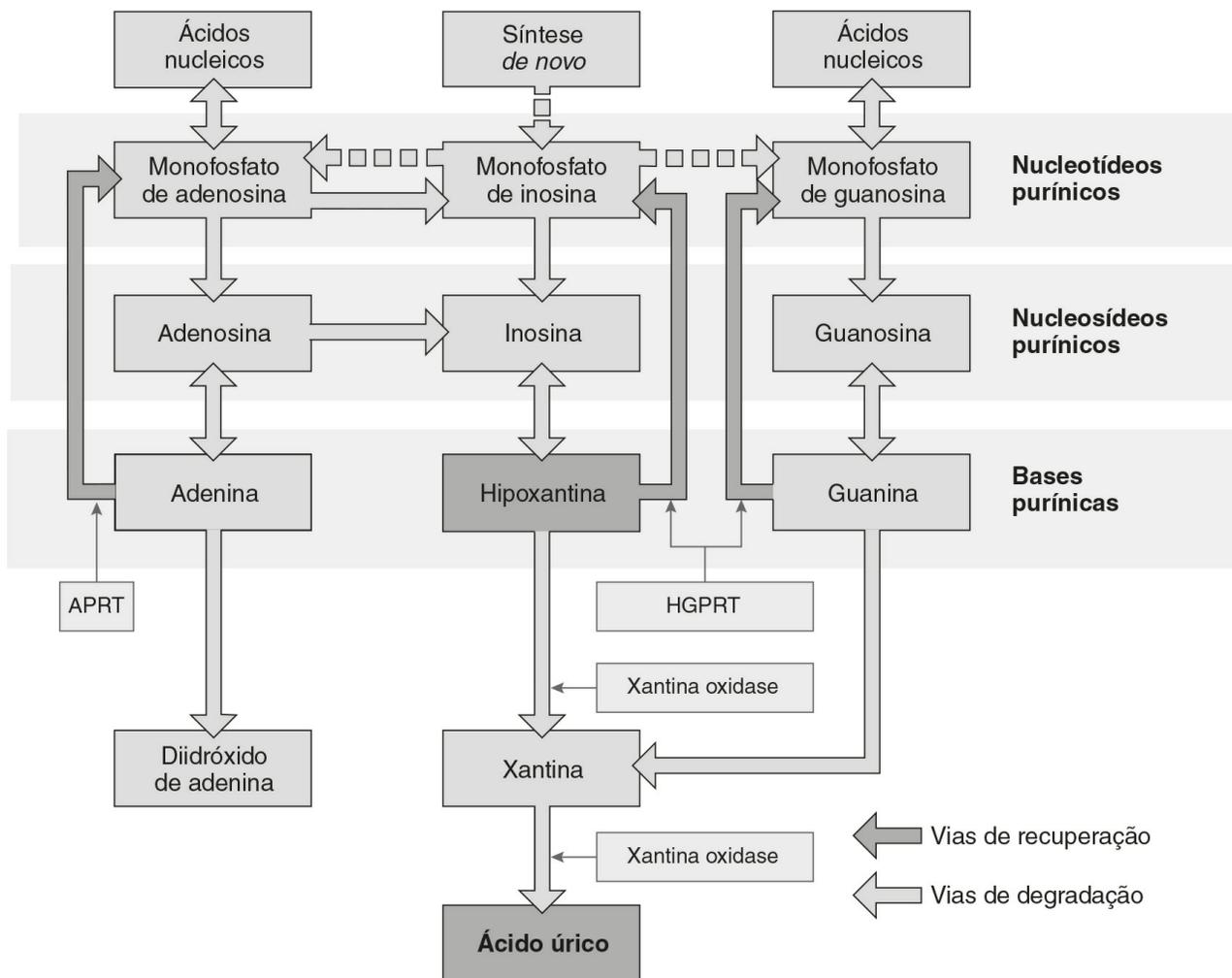


FIGURA 32.2 ■ Diagrama simplificado das vias de metabolismo dos nucleotídeos purínicos e da síntese do ácido úrico em humanos. APRT, adenina fosforribosil transferase; HGPRT, hipoxantina-guanina fosforribosil transferase. (De Marshall W J, Bangert S K, Lapsley M 2008 Química Clínica. 7ª ed. Edimburgo: Elsevier, com autorização.)

A gota tende a ocorrer em algumas famílias e é frequente em certas raças, como nos Maori da Nova Zelândia. Tal fato indica uma anormalidade genética no metabolismo de urato, porém, apesar de existirem defeitos enzimáticos bem definidos que resultam em hiperuricemia, como por exemplo, a deficiência na hipoxantina-guanina fosforribosil transferase, a causa da síndrome de Lesch-Nyhan (p. 655), a grande maioria é desconhecida. Em muitos casos, apenas é possível dividir as pessoas com gota naqueles que não excretam totalmente o ácido úrico pelos rins (85%) e naqueles que o sintetizam em grandes quantidades.

A gota comumente afeta homens de meia-idade; é muito incomum em mulheres antes da menopausa. Hiperuricemia, histórico familiar, obesidade, hipertensão, idade, consumo de álcool e insuficiência renal são fatores de risco para a gota. Muitos medicamentos, particularmente os diuréticos, aspirina em doses baixas, ciclosporina e o envenenamento por chumbo, podem causar gota por provocar hiperuricemia. Condições de elevada metabolização de purina, como nas leucemias e linfomas e seus tratamentos com fármacos citotóxicos, podem causar gota e algumas vezes nefropatia úrica aguda por aumentarem o acúmulo de urato.

Hiperuricemia assintomática. Hiperuricemia assintomática é o primeiro estágio da gota. Essa situação é vista em pelo menos uma ocasião em 10% dos adultos, a maioria dos quais nunca experimentou uma crise de gota. No passado, a hiperuricemia

assintomática era ignorada, no entanto parece cada vez mais provável que ela seja um fator de risco para síndromes coronárias agudas e também está ligada a obesidade, diabetes do tipo 2, hipertensão e hiperlipidemia.

Gota aguda. A gota aguda geralmente ataca a primeira articulação metatarsofalangeana (a articulação do joanete no dedão do pé) à noite. A formação de cristais é mais comum em temperaturas frias e esta articulação é mais fria do que aquelas de tamanho similar, porém mais proximais. A articulação se torna rapidamente bastante dolorosa, inchada, avermelhada e extremamente sensível ao toque. O peso das roupas de cama fica insuportável. Normalmente existe uma reação sistêmica como febre, reação de fase aguda e leucocitose. Apesar de a gota aguda afetar mais comumente o dedão do pé (70% dos casos), o dorso do pé, o tornozelo ou o joelho também podem ser afetados. O exame do líquido sinovial retirado de uma articulação afetada irá mostrar a presença de muitos cristais de UM. Se nada for feito, a gota aguda usualmente regride em 10 dias ou mais.

Enquanto alguns pacientes nunca experimentarão outra crise, as crises esporádicas podem ocorrer. Elas podem se tornar cada vez mais frequentes e envolver muitas áreas ao mesmo tempo (gota poliarticular) de acordo com o aumento da carga de urato e conforme a doença progride. Neste momento, as articulações dos membros superiores como dedos das mãos, pulsos e cotovelos podem ser afetadas.

Gota tofácea crônica. Como último estágio de uma doença não tratada, o paciente pode apresentar inflamação contínua associada a dor, sensibilidade e imobilidade de muitas articulações. Adicionalmente, os cristais de urato são depositados em massas de material semelhante ao calcário, chamados tofos, que muitas vezes ulceram e drenam através da pele. Isso é normalmente observado nas proeminências ósseas e articulares como as dos cotovelos. Elas podem ocorrer na articulação e no interior do osso, causando dano permanente, dor, deformidade e incapacidade. Cristais de urato são, muitas vezes, o foco de formação de cálculos renais. Neste estágio, a gota é algo deplorável.

Diagnóstico. Quando a gota está presente em sua forma clássica, o diagnóstico é óbvio. Entretanto, a infecção de uma articulação também faz com que esta se torne quente, avermelhada e dolorosa e, muitas vezes, pode ser difícil diferenciar entre a artrite por deposição de cristais e a infecciosa. Como as duas condições podem causar febre, leucocitose e reação de fase aguda, a única forma de se obter um diagnóstico confiável é através da aspiração do líquido de uma articulação e do exame para a presença de cristais (usando microscópio de luz polarizada, [Fig. 32.3](#)) ou para a presença de bactérias (coloração de Gram e cultura). Raramente as duas condições podem coexistir, desta forma, ambos os testes devem ser realizados.

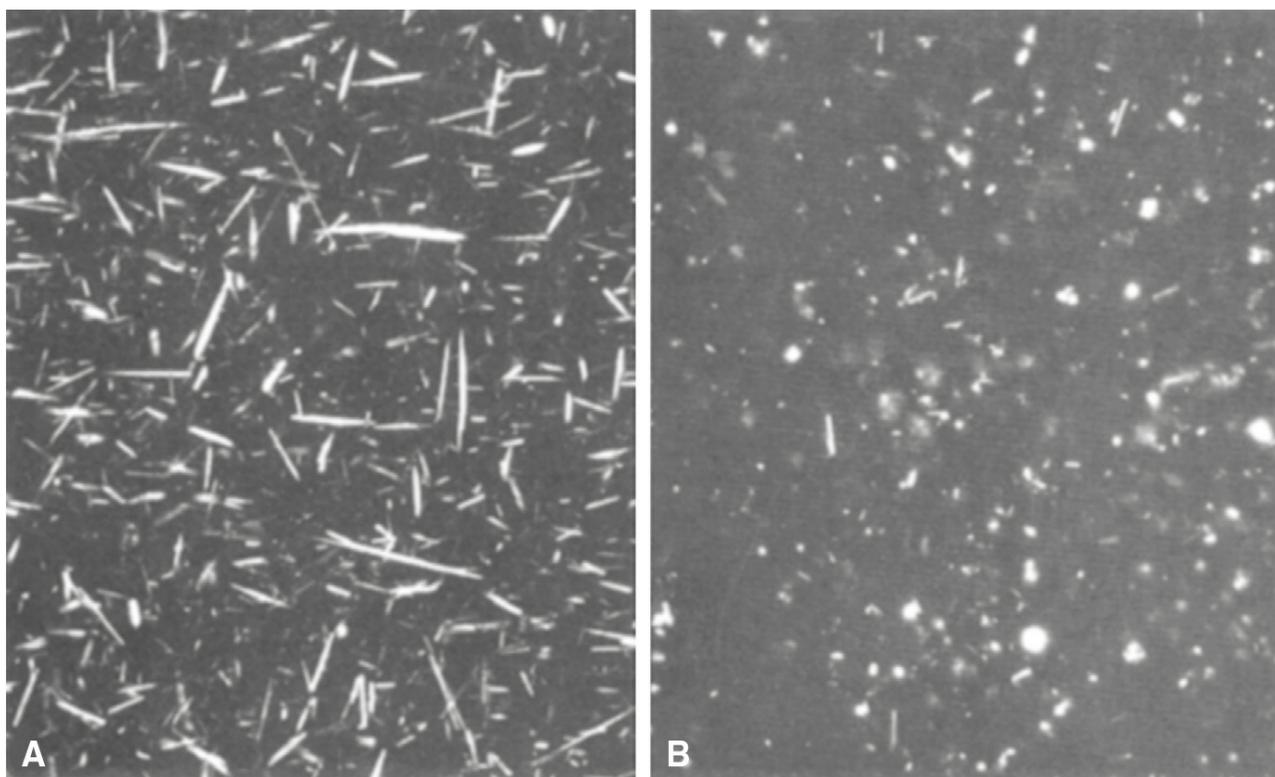


FIGURA 32.3 ■ Cristais de urato de sódio (formato de agulha, **A**) e pirofosfato de cálcio (romboides, **B**) vistos microscopicamente. Sob luz polarizada, os primeiros são negativamente birrefringentes e os últimos, positivamente birrefringentes.

Por razões previamente mencionadas, as concentrações de urato plasmático não são úteis para o diagnóstico, embora valores muito altos chamem a atenção e muitas vezes influenciem as decisões no tratamento com fármacos.

Tratamento. Existem três etapas de tratamento para a gota. Uma ação imediata é necessária para intervir na inflamação severa que acarreta em dor e incapacidade. Nos casos mais simples, medicamentos anti-inflamatórios, como o diclofenaco ou o naproxeno, podem rapidamente tratar a inflamação. A colchicina, que estabiliza as membranas lisossomais, é uma opção quando os fármacos anti-inflamatórios não podem ser usados, por exemplo nos pacientes com condições renais ou estomacais. Esses medicamentos amenizam a inflamação, mas não possuem efeitos na formação de cristais ou em alguma condição subjacente que esteja causando o aumento da carga de urato. A segunda etapa do tratamento consiste na tentativa de persuadir o paciente a modificar seu estilo de vida. Mais exercício, menos álcool, melhorias na dieta e perda de peso são os objetivos, que são mais facilmente alcançados em alguns pacientes que em outros.

A terceira etapa do tratamento é reduzir a carga de urato. Isso levará tempo e deverá ser realizado durante anos. A redução é normalmente alcançada com o uso do alopurinol, um potente inibidor da xantina oxidase, que bloqueia a conversão de xantina em urato. A xantina é solúvel e excretada pelos rins. A decisão de iniciar o alopurinol deve ser influenciada pela frequência das crises de gota aguda, pela presença de tofos e/ou gota poliarticular crônica e pelas concentrações de urato muito elevadas. O alopurinol gradualmente diminui a alta carga de urato e, por conseguinte, as concentrações de urato se tornam normais e os tofos são absorvidos. Existe o risco de o alopurinol provocar um avanço agudo da gota quando usado pela primeira vez, desta forma, ele não deve ser iniciado antes de se obter o controle da crise aguda de gota. Uma vez estabelecido o tratamento com alopurinol, as concentrações de urato devem ser checadas. O objetivo é atingir um valor inferior a 5 mg/dL e a dose de alopurinol deve ser ajustada de acordo.

O tratamento na gota não complicada é simples e recompensador, se os pacientes tomam a medicação regularmente. Pacientes do sexo masculino frequentemente sentem dificuldade em continuar a medicação quando se sentem bem e esta é a principal causa de falha no tratamento. Entretanto, o tratamento da gota complicada pode ser desafiador. Esses pacientes normalmente possuem doença renal crônica, doença cardíaca, úlceras pépticas e fazem uso de varfarina, todos fatores que contraindicam o uso de fármacos anti-inflamatórios. Eles normalmente necessitam de diuréticos (que podem provocar gota) para controlar a doença cardíaca; e a gota é um problema frequente em pacientes transplantados, já que fazem o uso de medicamentos antirrejeição, indutores de hiperuricemia, como a ciclosporina. Nestes casos, a aplicação de corticoides nas articulações afetadas controla a inflamação aguda. Se muitas articulações são afetadas, a administração sistêmica do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou de corticoides pode ser necessária.

A diminuição das concentrações de urato com alopurinol tem sido o ponto central do tratamento da gota nos últimos 40 anos. É de baixo custo e bastante efetivo na maioria dos casos. Entretanto, reações a esse medicamento ocorrem e existe a necessidade de utilizar outros agentes que diminuem a concentração de urato. Recentemente, o febuxostat, um inibidor seletivo da xantina oxidase não purínica, tem sido introduzido e tem se mostrado muito promissor. Ele não inibe as enzimas envolvidas no metabolismo das purinas e pirimidinas como o alopurinol e pode se tornar um fármaco de primeira escolha.

Todos os mamíferos, exceto os humanos e os cães da raça Dálmata, possuem a enzima urato oxidase (uricase) que oxida o urato em alantoína. A alantoína é 5-10 vezes mais solúvel que o ácido úrico e, desta forma, mais efetivamente excretada pelos rins. No entanto, a urato oxidase foi perdida precocemente na evolução humana. As razões para este acontecimento não são claras, mas tem sido proposto que essa perda é uma vantagem, pois o ácido úrico é um antioxidante potente que varre os radicais livres, tendo o poder de proteger contra o dano oxidativo e assim prolongar a vida e diminuir os riscos de câncer. Como resultado, os humanos são mais sujeitos ao aparecimento da gota. O cruzamento intrarracial seletivo dos cães Dálmata tem produzido impressionantes animais brancos com manchas pretas e também sem a urato oxidase. Consequentemente, os Dálmatas apresentam a tendência ao desenvolvimento de gota e à formação de cálculos renais de urato, que podem ser tratados com alopurinol.

Até pouco tempo atrás, esta importante informação era de pequeno interesse. Entretanto, pesquisadores têm investigado o uso da urato oxidase para tratar a hiperuricemia em humanos. Existem duas preparações. A rasburicase, uma forma recombinante do fungo *Aspergillus flavus*, é utilizada para prevenir a nefropatia úrica aguda, que pode ocorrer quando grandes cargas tumorais são tratadas com quimioterapia (síndrome da lise tumoral, p. 114). Entretanto, ela possui uma meia-vida circulante muito curta e, algumas vezes, os pacientes podem desenvolver anticorpos contra o medicamento, limitando o seu uso. Essas desvantagens levaram ao desenvolvimento da PEG-uricase, uma urato oxidase suína recombinante, à qual múltiplas cadeias de polietilenoglicol (PEG) de peso molecular médio de 10.000 Da foram incorporadas. Estas cadeias aumentam significativamente a sua meia-vida circulante e são não imunogênicas. No entanto, elas devem ser administradas por via intravenosa em intervalos de duas semanas e podem causar ataques de gota e reações infusionais. Até o momento, seu uso é reservado a pacientes com gota de difícil controle e que não podem receber o tratamento convencional. Nota-se que a

mensuração precisa da concentração de urato nos pacientes tratados com esse medicamento é difícil, já que a atividade da enzima continua mesmo *in vitro*.

Deposição de fosfato de cálcio (CPPD)

Esta é outra forma comum de artrite por deposição de cristais. Não é tão frequente como a gota e também é menos compreendida. Cristais de pirofosfato de cálcio são preferencialmente depositados na cartilagem articular, onde a calcificação pode ser vista nas radiografias (condrocalcinose). As articulações afetadas podem se tornar agudamente inflamadas de forma semelhante à gota (já que CPPD é sinônimo de pseudogota). O joelho e os pulsos são os mais frequentemente afetados. Reação de fase aguda é comum e, novamente, o achado de cristais de fosfato de cálcio no líquido articular confirma o diagnóstico. Em alguns casos, há o envolvimento crônico de muitas articulações, o que pode causar uma confusão com o diagnóstico de outras doenças articulares inflamatórias.

A deposição de pirofosfato de cálcio se torna mais comum com a idade. Condrocalcinose assintomática é frequentemente observada nas radiografias de idosos. As crises são algumas vezes desencadeadas por traumas não relacionados à articulação (cirurgias são um excelente exemplo) e reumatologistas são normalmente requisitados a examinar pacientes idosos nas enfermarias cirúrgicas pós-operatórias, com joelhos ou pulsos quentes, inchados e “infeccionados”. Na maioria dos casos, a causa é a pseudogota.

A CPPD familiar é bastante conhecida, e casos da mesma natureza têm sido descritos em diversos países. Estes pacientes se apresentam por volta dos 20 anos e normalmente possuem doença articular destrutiva severa. Em algumas famílias, uma anormalidade genética no braço curto do cromossomo 5p tem sido identificada.

A deposição de pirofosfato de cálcio é associada a muitas doenças metabólicas, descritas em outros capítulos. Associações precisas têm sido estabelecidas com a hemocromatose, hiperparatireoidismo, hipomagnesemia, hipofosfatemia, alcaptonúria e doença de Wilson. Nestes casos, o início dos sintomas ocorre frequentemente em idades jovens ou adultas (abaixo dos 55 anos) e a doença é mais severa do que em casos não complicados. Ligação com doença da tireoide tem sido investigada atualmente.

Até agora, pouco se sabe sobre os processos bioquímicos subjacentes que desenvolvem este grupo de sintomas. O esquema de “primeiros socorros” de tratamento, com fármacos anti-inflamatórios e aplicação de corticoide nas articulações afetadas, refletem este desconhecimento.

Doença por deposição de fosfato básico de cálcio

Cristais de fosfato básico de cálcio (BCP) incluem a hidroxiapatita, fosfato de octacálcio e fosfato tricálcico. Eles são normalmente de difícil identificação, o que justifica o quanto ainda é preciso pesquisar essa condição. Cristais de fosfato básico de cálcio às vezes são depositados nos tendões ou nos tecidos moles ao redor das articulações, onde podem originar dores intensas. Isso tende a ocorrer em jovens do sexo feminino e afeta o ombro, pulsos e, às vezes, o dedão do pé, casos em que a gota pode ser erroneamente diagnosticada. Aplicação de corticoides nas lesões normalmente resulta em melhora dramática. Felizmente, a dor usualmente permanece por apenas uma ou duas semanas e a calcificação vista na radiografia é reabsorvida dentro de seis semanas. A deposição de cristais de fosfato básico de cálcio também tem sido implicada em uma condição incomum que causa o aparecimento de grande quantidade de efusão e reabsorção articular nos ombros de mulheres idosas (ombro de Milwaukee).

Há um aumento crescente de interesse nestes cristais, pois eles parecem estar diretamente envolvidos no processo da osteoartrite (OA). Cristais de fosfato básico de cálcio podem ser encontrados no líquido sinovial em cerca de 60% das articulações severamente acometidas por OA. Ainda não se sabe o quanto isto é relacionado à causa da OA ou o quanto é efeito em cascata do processo de OA. Entretanto, em cultivos celulares, os cristais de BCP estimulam a mitose e a produção de metaloproteinases, que clivam a matriz cartilaginosa. Isso sugere que os cristais de BCP podem estar envolvidos na destruição cartilaginosa vista na OA e pesquisadores estão começando a procurar pelo efeito de agentes, como o fosfocitrato, que inibem a formação de cristais de BCP.

Outros cristais encontrados no líquido sinovial

Outros cristais podem ser encontrados no líquido sinovial. Estes incluem os cristais de colesterol e de ácido oxálico. Estes últimos aparecem na oxalose primária e em pacientes em diálise por falência renal, nos quais os cristais podem provocar uma poliartrite crônica nas pequenas articulações das mãos.

ENVOLVIMENTO ARTICULAR NAS DOENÇAS ENDÓCRINAS E METABÓLICAS

Diabetes melito

Mais de 30% dos pacientes diabéticos possuem desordens nas mãos e ombros que são potencialmente incapacitantes. A capsulite do ombro (ombro congelado) é particularmente comum na diabetes. Ela causa dor severa e incapacitante nos ombros que permanece por alguns meses e que confere mobilidade limitada da articulação do ombro no paciente. A amplitude do movimento normalmente melhora com o passar dos meses. Algumas vezes a aplicação de corticoides irá aliviar a dor, mas a limitação do movimento permanece como um problema.

Muitos pacientes diabéticos desenvolvem alterações no tecido conjuntivo das mãos. A contratura de Dupuytren, uma condição em que ocorre um espessamento da fâscia palmar e um aumento da contratura dos dedos, é comum na diabetes. No que parece ser um processo diferente, denominado queiroartropatia diabética ou síndrome da mão diabética, a pele e os tecidos subjacentes se tornam espessos, resultando em amplitude limitada de movimento das mãos e das articulações dos dedos. Frequentemente os tendões dos dedos são afetados. Essas alterações são muitas vezes confundidas com artrites reumatóides, porém não há dano articular ou reação de fase aguda. A biópsia mostra fibrose excessiva e aumento da deposição de colágeno na derme. Sugere-se que o aumento da glicação tecidual pode resultar em diminuição da quebra de colágeno. Talvez um tipo similar de processo ocorra no ombro congelado de pacientes diabéticos.

Dano aos nervos periféricos é uma complicação frequente do diabetes. Em alguns casos, o nervo que inerva uma articulação é afetado, o que provoca a sensação comum de posição rígida e o movimento da articulação é perdido. Traumas repetidos podem ocorrer nessa articulação sem que o paciente perceba e tal fato pode rapidamente resultar em destruição sem dor, além de reabsorção óssea de grandes áreas dos ossos ao redor das articulações afetadas. Estas são denominadas articulações de Charcot. Ela ocorre quase que exclusivamente nos pés e é um grande problema. Entretanto, embora evidências de danos em pequenas fibras nervosas estejam usualmente presentes nesta condição, outros fatores estão indubitavelmente envolvidos. A artrite de Charcot ocorre com maior frequência na diabetes tipo 1, mas a razão para tal não foi esclarecida.

Outras desordens endócrinas

Muitas desordens endócrinas podem causar dores ósseas e nas articulações e necessitam ser consideradas na avaliação de um paciente com dores. Raramente elas serão identificadas como responsáveis, porém o diagnóstico e o tratamento precoce irão aliviar os sintomas do paciente e podem prevenir danos teciduais e sofrimento adicionais. Como sempre, em condições incomuns apresentadas de maneira não usual, a coisa mais importante é pensar no diagnóstico.

Tanto o hiper como o hipotireoidismo podem resultar em dores articulares e em uma variedade de sintomas musculares. O hiperparatireoidismo é uma das causas de dores ósseas e articulares, assim como a condrocalcinose e a pseudogota, enquanto dores nas articulações, artrite degenerativa, frouxidão ligamentar e fraqueza muscular podem resultar dos efeitos da acromegalia nos ossos, articulações e tecidos moles. O hipercortisolismo algumas vezes se apresenta na clínica reumatológica como dores nas costas (derivadas de fraturas de osteoporose) e fraqueza muscular.

Hemocromatose

Como descrito no [Capítulo 14](#), doença hepática e diabetes em homens de pele acinzentada é a apresentação clássica da hemocromatose. Entretanto, o reumatologista alerta irá descobrir o paciente ocasional com esta condição que se apresenta na clínica com doença articular. Isso pode ocorrer de duas formas. Já foi discutido como a hemocromatose se associa à condrocalcinose e à pseudogota. Adicionalmente, a hemocromatose por si só é responsável por uma forma característica de artrite que envolve a articulação metacarpofalangeana dos dedos médio e indicador. As radiografias mostram diminuição do espaço articular e a formação de osteófitos em formato de gancho característicos nestas articulações. Não há reação inflamatória, mas a análise do ferro mostra a imagem característica da hemocromatose. A sinóvia contém muito ferro. A flebotomia infelizmente faz pouca diferença nos sintomas articulares, porém previne injúrias adicionais ao pâncreas e ao fígado. É importante também avaliar os parentes do paciente, uma vez que os indivíduos que tenham herdado geneticamente a doença podem ser identificados e tratados antes que os danos ocorram.

Alcaptonúria

Esta rara doença autossômica recessiva é causada pela deficiência da enzima oxidase do ácido homogentísico. Isso resulta no acúmulo do ácido homogentísico, um produto intermediário no metabolismo da fenilalanina e da tirosina. O excesso de ácido homogentísico é oxidado e, polimerizado e forma um pigmento escuro, a alcaptona, que se deposita na cartilagem e pode ser facilmente vista na cartilagem das orelhas. Mais importante, ela também se deposita na cartilagem articular, tornando-a mais suscetível ao estresse mecânico e à degeneração. Artrites dos quadris, joelhos e ombros se desenvolvem precocemente. A

alcaptona também se deposita nos discos intervertebrais da coluna, que se tornam calcificados. Isso produz uma aparência característica nas radiografias e predispõe a problemas mecânicos nas costas. O diagnóstico é feito pela identificação do ácido homogentísico na urina.

TESTES LABORATORIAIS NA DOENÇA ARTICULAR

Anemia na artrite reumatoide (AR)

A anemia é comum na AR. Quando a doença está ativa, essa anemia é normocítica, normocrômica. Esta é denominada “a anemia da doença crônica” (Cap. 27) e irá se resolver se a atividade da artrite puder ser controlada. O ferro está presente na medula óssea, mas não pode ser utilizado na eritropoiese.

Alguns pacientes com AR necessitam de medicamentos anti-inflamatórios para manter a dor e o inchaço sob controle. Esses fármacos têm o potencial de causar erosões e úlceras no estômago, duodeno e intestino delgado, resultando em perda sanguínea, deficiência de ferro e em uma anemia microcítica hipocrômica.

Separar a anemia por deficiência de ferro e a anemia da doença crônica nestes pacientes é normalmente complicado e se torna mais dificultoso devido ao comportamento da ferritina nas doenças inflamatórias. A ferritina é uma das muitas proteínas de fase aguda e, por essa razão, sua concentração plasmática é normalmente elevada quando a AR está ativa. A dosagem da concentração de ferritina plasmática é considerada o melhor teste de deficiência de ferro (Cap. 27), porém, na AR, o resultado deve ser interpretado com precaução. Usualmente uma concentração inferior a 12 ng/mL é considerada como diagnóstico de deficiência de ferro, mas, na AR, reumatologistas tomam concentrações menores que 30 ng/mL como indicativa de deficiência de ferro. Entretanto, a deficiência de ferro pode existir em concentrações elevadas de ferritina. A presença de microcitose favorece o diagnóstico de deficiência de ferro, mas algumas vezes a avaliação da medula óssea para estoques de ferro é a única forma disponível para diferenciar entre anemia por deficiência de ferro e anemia da doença crônica.

A resposta de fase aguda

A resposta de fase aguda é discutida em detalhes no [Capítulo 30](#). Tradicionalmente, reumatologistas têm utilizado a VHS para diagnosticar e então monitorar uma resposta de fase aguda. Esta é, obviamente, uma medida indireta de uma série de proteínas de fase aguda e imunoglobulinas e é particularmente influenciada pelas concentrações de fibrinogênio plasmático. A mensuração da concentração de PCR foi gradualmente superando a VHS e acredita-se que a PCR se relacione melhor com a atividade da doença na AR. No LES, a concentração da PCR é frequentemente normal; de fato, um valor aumentado nesta condição sugere muito mais um quadro infeccioso do que aumento na atividade da doença. Na verdade, muitos reumatologistas usam tanto a PCR como a VHS.

Essas simples investigações são de grande importância para o reumatologista. Uma das principais tarefas quando confrontados a um novo paciente é a de diferenciar entre os tipos inflamatório e não inflamatório de artrites. Não é sempre fácil e a PCR e/ou a VHS frequentemente oferecem a resposta. A atividade da artrite reumatoide aumenta e diminui conforme o tempo, refletindo nas respostas de fase aguda, assim como o sucesso ou o fracasso do tratamento com medicamentos.

Análise do líquido sinovial

Uma articulação inchada e avermelhada de forma aguda pode ser resultado de uma infecção, de cristais ou dos efeitos irritativos do sangue na sinóvia. A primeira forma disponível de determinar qual a causa é o aspirado do líquido articular. A presença de sangue será visível a olho nu. As colorações de Gram irão demonstrar a presença de bactérias e o microscópio de luz polarizada é capaz de identificar a presença de cristais (Fig. 32.3) e se estes são birrefringentes negativos (gota) ou positivos (CP). As chances de se identificarem os cristais aumentam se a amostra for centrifugada e o sedimento, examinado na primeira oportunidade. Muitas vezes só é possível a obtenção de uma pequena quantidade de líquido. Se essa amostra for disposta como um esfregaço em uma lâmina de microscópio e coberta com uma lamínula para evitar a evaporação, pode fornecer informações importantes quando examinada no laboratório.

Fator reumatoide

Fatores reumatoides (FRs) são anticorpos direcionados diretamente contra a porção Fc da IgG humana e estão presentes em 75-80% dos pacientes com AR. Até o momento, acredita-se que os FRs sejam produzidos mais como um produto da cascata do processo reumatoide em vez de ser o centro do processo. Fatores reumatoides também aparecem em outras doenças do tecido conjuntivo, em infecções crônicas como a tuberculose e a hepatite C e em condições associadas à hiperglobulinemia,

como a púrpura hiperglobulinêmica, a sarcoidose e a crioglobulinemia. Eles são encontrados em titulações baixas em 5% da população, ocorrendo mais frequentemente com o avanço da idade.

A positividade para fatores reumatóides é uma evidência fortemente confirmatória para AR. Em um paciente com poliartrite, ele possui uma sensibilidade de 70% e uma especificidade de 80%. Entretanto, em uma população não selecionada, seu valor preditivo é baixo (20%). Titulações muito elevadas para FRs são associadas a doença severa e um marcador de mau prognóstico.

Muitos métodos laboratoriais identificam anticorpos IgM, embora anticorpos IgA e IgG de significância clínica incerta possam existir. Por muitos anos, fatores reumatóides foram identificados por técnicas que utilizavam a floculação ou a aglutinação de partículas ou células revestidas de IgG. O teste de Waaler-Rose, o método padrão por muitos anos, utilizava células sanguíneas vermelhas de ovelhas cobertas com IgG de coelho, que se aglutinavam na presença de FRs, enquanto a floculação de círculos de látex revestidos de IgG humana forma a base do teste do látex para AR. Os testes com células de ovelha são mais específicos. Entretanto, anticorpos heterófilos reagem diretamente contra as células de ovelhas, originando muitas vezes resultados falso-positivos. Por essa razão, o soro é normalmente testado ao mesmo tempo em células vermelhas de ovelha com e sem revestimento. Nefelometria a laser, ensaio de imunoabsorbância ligado a enzimas (ELISA), imunofluorescência e radioimunoensaio podem também ser utilizados para mensurar fatores reumatóides.

Outros autoanticorpos têm sido observados na AR. Nos anos recentes, tornou-se padrão a mensuração de anticorpos antipeptídeos citrulinados cítricos (anti-CCP) bem como os FRs. Estes são mensurados por ELISA. O teste possui sensibilidade de 74% e especificidade de 94% e pode, com o tempo, ser consagrado como teste de FR, porém muitos reumatologistas utilizam ambos os testes até o momento.

Outros testes de anticorpos

Autoanticorpos são produzidos nas doenças do tecido conjuntivo (ver anteriormente) e em alguns casos de vasculites. Eles são muitas vezes diagnósticos, porém muitos autoanticorpos ocorrem em muitas destas condições e em pessoas saudáveis. Esses testes são importantes na confirmação de um diagnóstico suspeito e testes negativos são úteis para ajudar a descartar o diagnóstico. Entretanto, como eles podem ocorrer em uma proporção de pessoas normais, estes testes não devem ser utilizados com propósito de triagem ou em casos sem sinais clínicos suspeitos de doença do tecido conjuntivo (p. 653). Por alguns anos, os autoanticorpos foram identificados por imunofluorescência indireta utilizando células Hep-2. Nessa era de automação, existe um movimento para simplificar o processo de identificação de anticorpos antinucleares. Em alguns laboratórios, imunoenaios múltiplos automatizados são utilizados para pesquisar um conjunto de antígenos nucleares comuns. Amostras positivas são então examinadas por imunofluorescência direta, que permanece o padrão ouro. Neste estágio, a presença de fatores anti-nucleares (FAN) é um indicador não específico de que uma doença do tecido conjuntivo pode estar presente (Tabela 32.1). O próximo passo é determinar com qual parte do núcleo o anticorpo reage, utilizando testes altamente específicos, incluindo ELISA e imunofluorescência indireta. Anti-DNA de dupla hélice, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anticentrômero, anti-Jo1, anti-Mi2 e anticorpos antimitocondriais podem ser identificados desta forma, cada um deles, como apresentado na Tabela 32.1, sendo associado com diferentes doenças do tecido conjuntivo.

CONCLUSÃO

Apesar do fato de que anormalidades bioquímicas por si só são responsáveis por algumas doenças articulares, vimos como a bioquímica clínica ocupa parte importante no diagnóstico, tratamento e monitoramento de condições reumatológicas. Muitos capítulos neste livro se referem às especialidades médicas que primariamente focam em distúrbios bioquímicos ou em condições com grandes consequências bioquímicas. Entretanto, existem algumas condições, como a reumatologia, em que este não é o caso. É instrutivo examinar as diferentes formas nas quais testes bioquímicos serão úteis em determinada configuração, usando doenças articulares como exemplo:

1. Confirmação do diagnóstico:

- Presença de cristais de urato no líquido sinovial confere diagnóstico de gota
- Presença de aumento das concentrações de ferro e ferritina na artrite por hemocromatose e aumento do ferro na biópsia hepática confirma o diagnóstico
- Presença de ácido homogentísico na urina confirma o diagnóstico de alcaptonúria

2. Categorizando uma classe de artrite:

- Em um paciente com artrite ou possível doença do tecido conjuntivo, a demonstração de resposta de fase aguda pelo aumento da PCR e/ou VHS suporta o diagnóstico de uma doença inflamatória, enquanto valores normais de PCR/VHS favorecem o diagnóstico da osteoartrite, de uma distúrbio mecânica ou de “sintomas inexplicáveis”.

- A presença de FAN sugere uma das doenças do tecido conjuntivo.

3. Reforço de um diagnóstico:

- Quando um diagnóstico é suspeitado, um teste sensível positivo é um forte suporte ao diagnóstico, por exemplo, fator reumatoide positivo e/ou CCP na suspeita de AR ou o aumento de urato na gota.

4. Exclusão de um diagnóstico:

- Provas normais de ferro virtualmente excluem o diagnóstico de hemocromatose.

5. Monitoramento da atividade de uma doença:

- A atividade da artrite inflamatória aumenta e diminui espontaneamente. Isto pode ser monitorado por medidas regulares de PCR/VHS.

6. Monitoramento do efeito do tratamento:

- Similarmente, a PCR/VHS pode ser utilizada para monitorar a efetividade do tratamento medicamentoso no controle da atividade da artrite inflamatória.

7. Monitoramento da toxicidade medicamentosa:

- Exames de sangue regulares são utilizados para monitorar a toxicidade medicamentosa. Por exemplo, testes de função hepática são rotineiramente realizados a cada dois meses em muitos pacientes com AR que estão fazendo uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos, como o metotrexato.

8. Monitoramento de complicações da doença:

- Glomerulonefrite e falência renal são complicações razoavelmente frequentes do LES. Desta forma, testes regulares de função renal e exames de urina fazem parte da rotina de acompanhamento destes pacientes.

9. Idiosincrasias especialidade-específicas:

- Cada especialidade ou doença possui suas próprias idiosincrasias, por exemplo, o efeito conflitante da deficiência de ferro e a resposta de fase aguda nas concentrações de ferritina em pacientes com AR e anemia.

Estes exemplos mostram quão poderosas as investigações bioquímicas podem ser, quando utilizadas para uma determinada razão. Entretanto, eles também demonstram que, quando inapropriadamente utilizadas, possuem o poder de infligir dano e sofrimento às vítimas desafortunadas. É necessário repetir o ditado de Hipócrates “primum non nocere” (primeiramente não prejudicar) todas as vezes.

Leitura complementar

Dalbeth N, Haskard DO. Pathophysiology of crystal-induced arthritis. In: Wortmann RL, Schumacher Jr HR, Becker MA et al. editors. Crystal-induced arthropathies: gout, pseudogout, and apatite-associated syndromes. New York: Taylor & Francis; 2006.

Fornecer detalhes profundos da fisiopatologia da artrite de deposição de cristais.

Maddison PJ, Huey P. Serological profile. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P et al. editors. Oxford textbook of rheumatology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.

Apesar de escrito há algum tempo, este capítulo ainda fornece uma pertinente e excelente revisão de testes com anticorpos.

Shiple M. Hyperuricaemia and gout. J R Coll Physicians Edinb 2011;41:229–33.

Uma revisão atualizada sobre o tópico.

Os três artigos seguintes são pertinentes ao debate sobre a utilidade da tradicional microscopia de imunofluorescência comparada com os métodos automatizados mais novos. Por mais que a automatização seja mais rápida e menos trabalhosa, no presente estágio de nosso conhecimento, a imunofluorescência continua sendo o padrão ouro.

Bonilla E, Francis L, Allam F et al. Immunofluorescence microscopy is superior to fluorescent beads for detection of antinuclear antibody reactivity in systemic lupus erythematosus patients. Clin Immunol 2007;124:18–21.

Kumar A, Bhatia A, Walker Minz R. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. Diagn Pathol 2009;4:1.

Este artigo traz uma visão geral dos avanços nos métodos de detecção por anticorpos antinucleares, bem como as perspectivas futuras, vantagens, desvantagens e diretrizes para o uso destes testes.

Wallace DJ. New methods for antinuclear antibody testing: does it cut costs and corners without jeopardizing clinical reliability? J Immunol Methods 2006;311:189–97.

Doenças musculares

Laurence A. Bindoff

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

ANATOMIA FUNCIONAL E FISIOLOGIA MUSCULAR

DOENÇAS MUSCULARES E SUA INVESTIGAÇÃO

INVESTIGAÇÃO BIOQUÍMICA DA DOENÇA MUSCULAR

Avaliações bioquímicas de rotina

Atividade plasmática da creatina quinase

Outras enzimas plasmáticas mensuráveis

Mioglobínúria

INVESTIGAÇÃO DAS DOENÇAS MUSCULARES

Não metabólicas, miopatias determinadas geneticamente

Metabólicas, miopatias geneticamente determinadas

CONCLUSÃO

APÊNDICE

INTRODUÇÃO

Doenças que afetam músculos estriados são causas importantes de morbidade e mortalidade. Elas são comuns na prática clínica e os pacientes podem ser atendidos por diferentes especialistas, incluindo neurologistas, reumatologistas, cirurgiões ortopédicos e pediatras. A investigação de uma suspeita de doença muscular requer a combinação de habilidades clínicas e laboratoriais, incluindo as investigações bioquímicas, genéticas e patológicas, com cada uma delas assumindo uma importância diferente, dependendo da natureza do distúrbio. Em alguns distúrbios, as provas bioquímicas desempenham um papel menor enquanto em outros, particularmente as miopatias metabólicas, as investigações bioquímicas são cruciais.

ANATOMIA FUNCIONAL E FISIOLOGIA MUSCULAR

O músculo esquelético corresponde a aproximadamente 40% do peso corporal total e responde por entre 30 e 40% do consumo total de oxigênio do corpo, mesmo em repouso. É, por conseguinte, um tecido extremamente importante em termos metabólicos. O músculo é composto por fibras multinucleadas que contêm o aparelho contrátil do qual depende o movimento. Embora possuam estrutura semelhante, as fibras musculares variam e três principais tipos foram definidos pelo uso de critérios funcionais e metabólicos (Fig. 33.1 e Tabela 33.1). A maioria dos músculos esqueléticos contém os três tipos de fibras, embora as proporções possam variar consideravelmente, dependendo da função do músculo em particular.

TABELA 33.1 Tipos de fibras musculares

Tipo de fibra	Propriedades elétricas	Propriedades metabólicas	Propriedades histoquímicas
Tipo I	Contração lenta	Oxidativa	Fortemente corada pela ATPase após pré-incubação em pH ácido (isto é, pH 4,6)
Tipo IIa	Contração rápida	Oxidativa/glicolítica	Levemente corada pela ATPase após pré-incubação em pH 4,6
Tipo IIb	Contração rápida	Glicolítica	Levemente corada pela ATPase após pré-incubação em pH 4,3

Os três principais tipos de fibras são diferenciados na biópsia muscular pela miosina ATPase ativada por cálcio. Fibras do tipo I são dependentes de metabolismo oxidativo, contêm a maioria das mitocôndrias e são particularmente importantes para o exercício de enduro. Fibras do tipo II contêm uma maior proporção de enzimas glicolíticas e são importantes no movimento rápido. Fibras em regeneração têm um padrão de coloração intermediária e são referidas como fibras tipo IIc.

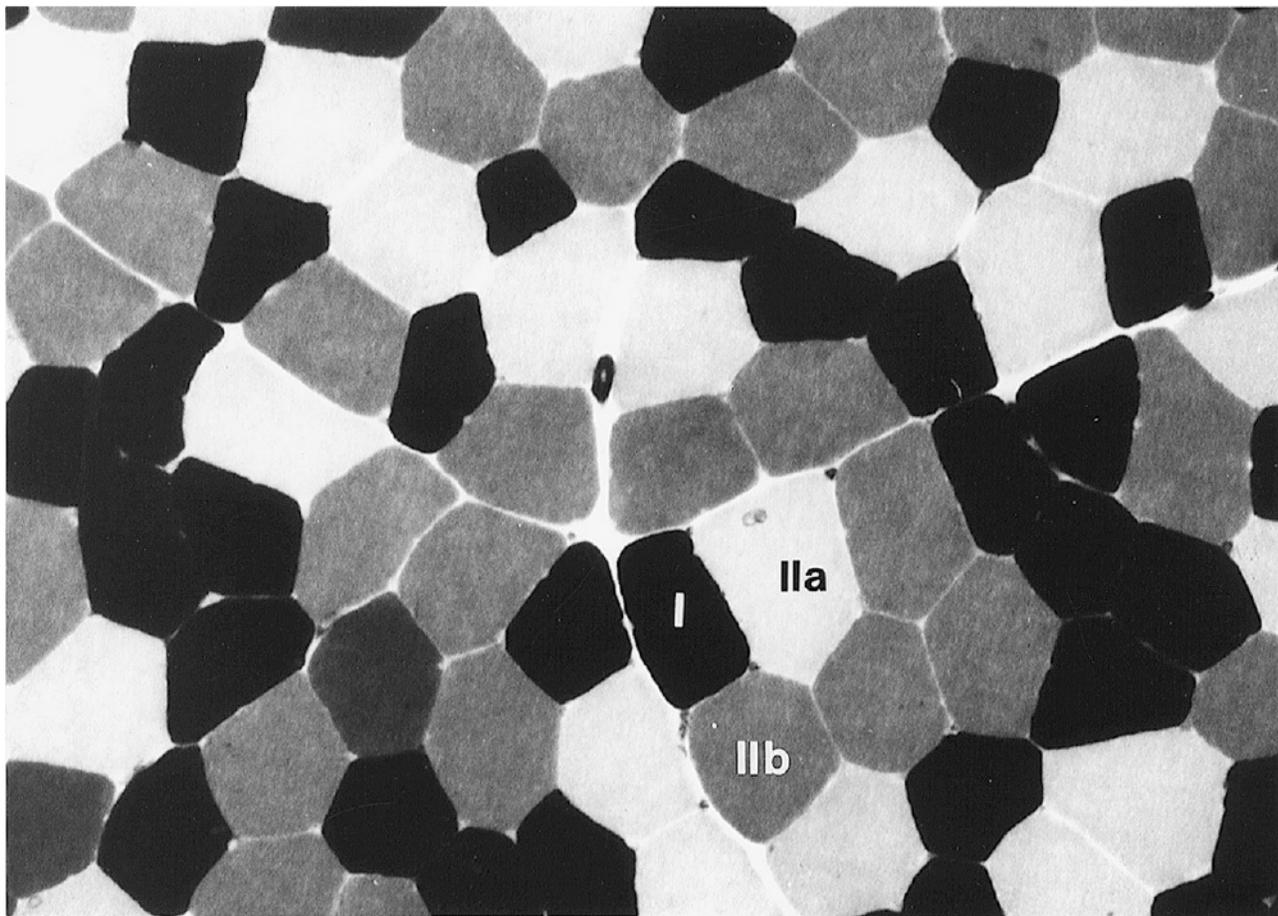


FIGURA 33.1 ■ Seção transversal do músculo normal, mostrando a reação histoquímica para a atividade de ATPase. Os três tipos de fibras podem ser facilmente identificados: tipo I (**escuro**), tipo IIa e tipo IIb. (Cortesia da fotografia do Dr M A Johnson).

A principal função do músculo é gerar força de forma controlada. Esta força, na forma de contração (encurtamento), é produzida nas fibras musculares pela interação entre a actina e a miosina (Fig. 33.2), um processo altamente dependente de energia. A energia necessária para contração do músculo vem a partir da hidrólise do ATP e a manutenção da concentração de ATP é crítica. Qualquer interferência na geração de ATP pode, inevitavelmente, prejudicar a capacidade do músculo em produzir força. A concentração de ATP é mantida por um de dois mecanismos: o ATP pode ser regenerado tanto a partir da molécula de armazenamento de energia, a fosfocreatina, quanto a partir de ADP, como pode ser diretamente produzido durante a glicólise e a oxidação mitocondrial. A regeneração é rápida, enquanto o segundo processo é mais demorado.

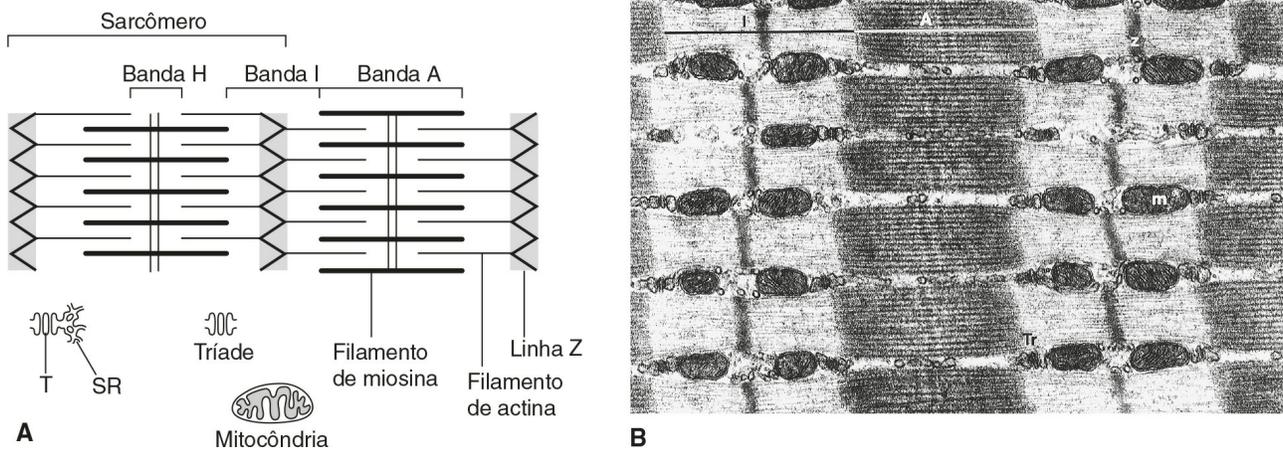
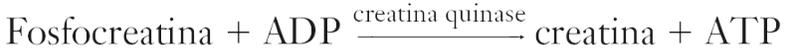
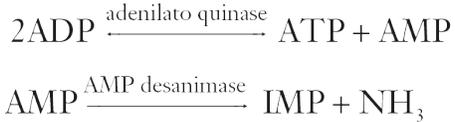


FIGURA 33.2 ■ A estrutura do músculo esquelético. (A) Representação esquemática dos componentes estruturais dentro de uma única fibra muscular. Filamentos finos (actina) são ancorados à linha Z. Os filamentos grossos são compostos de múltiplas moléculas de miosina, cada um dos quais possui uma extremidade articulada que pode interagir com o filamento fino. O túbulo T é uma continuação da membrana do sarcolema, que interage com o retículo sarcoplasmático em locais específicos (triade). O sinal para a contração é transmitido ao longo do sarcolema ao túbulo T, que por sua vez provoca a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (SR). A liberação de cálcio estimula a contração. (B) Eletromicrografia do músculo normal. Isso mostra os feixes de miofilamentos com linhas Z (z) e filamentos finos (banda I) e espessos (banda A). A triade (Tr) e as mitocôndrias (M) são identificadas. (Cortesia da fotografia do Dr MJ Cullen. Ampliação 30.000x).

A fosfocreatina está presente em grandes quantidades no músculo (o outro local importante é o cérebro) e atua como um reservatório de grupos fosfato de alta energia que ela pode doar ao ADP na seguinte reação de transfosforilação, catalisada pela enzima creatina quinase:



A concentração de ATP não cai significativamente até quase todo o fosfato ter sido convertido em creatina. A segunda reação de transfosforilação, catalisada pela adenilato quinase, parece ter um papel menor na produção de ATP. O AMP formado é subdividido em seguida pela AMP deaminase.



O ATP também pode ser gerado diretamente pela glicólise e pelo catabolismo oxidativo dos combustíveis de hidratos de carbono e lípideos. Estes processos são lentos em comparação com a transfosforilação, mas, no entanto, são essenciais para a produção de ATP. A quebra de carboidratos por glicólise (Fig. 33.3) tem um papel vital no músculo esquelético, uma vez que permite a produção de ATP em condições anaeróbicas. Quando o metabolismo oxidativo do piruvato está comprometido, por exemplo, durante a isquemia, o que inclui atividade de alta intensidade, ou na presença de um defeito da cadeia respiratória, elevadas quantidades de lactato podem ser produzidas.

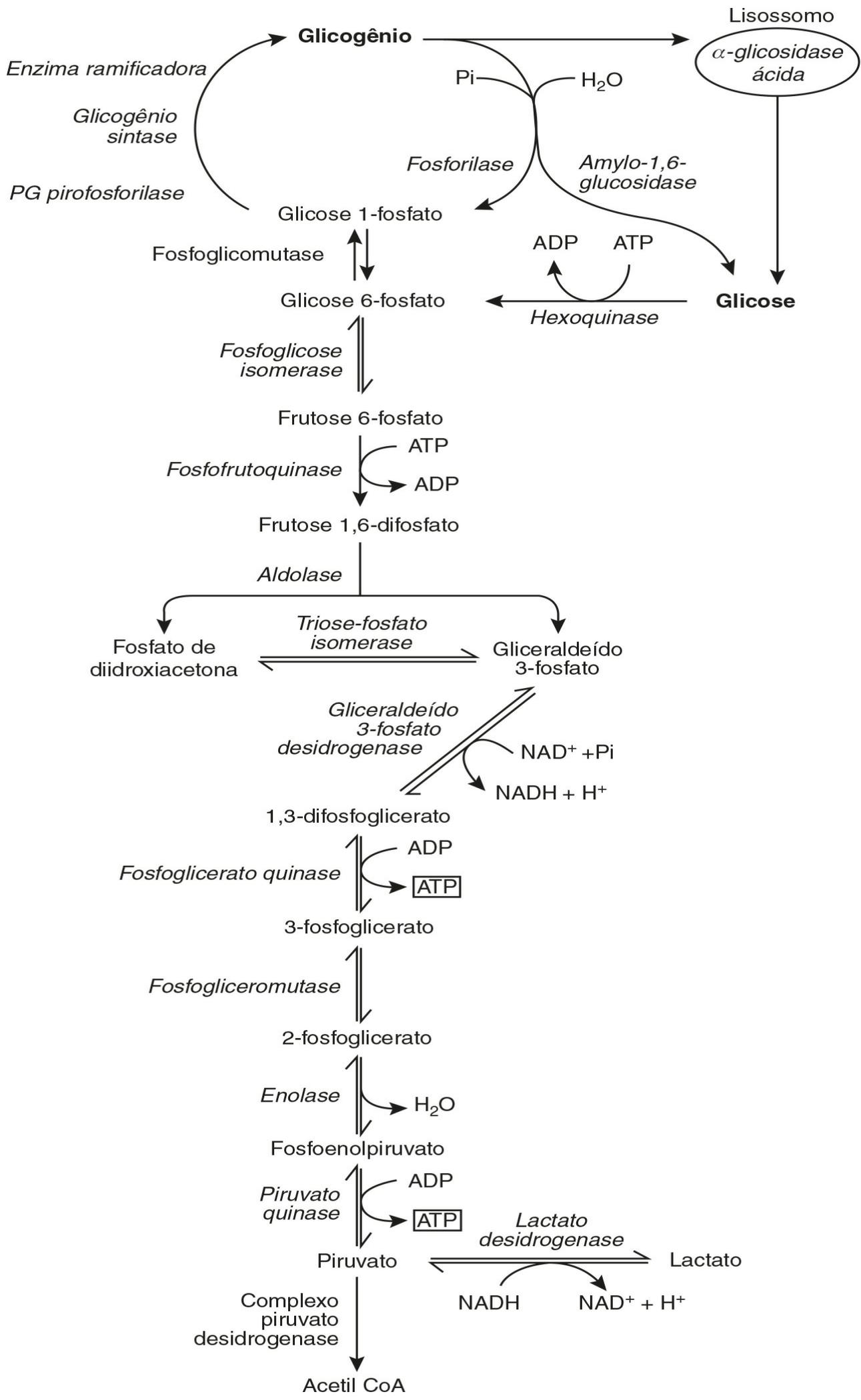


FIGURA 33.3 ■ Quebra de glicogênio e glicólise. Sob condições anaeróbicas, quando a oxidação contínua de acetil-CoA é prejudicada, o piruvato é metabolizado em lactato. Isto também irá ocorrer em defeitos no complexo piruvato desidrogenase (PDC) e no aparelho da cadeia respiratória, o que se deve à incapacidade de reoxidar o NADH intramitocondrial, que por sua vez inibe PDC. O NADH formado durante a glicólise (e oxidação de outros substratos) é reoxidado pelo complexo I da cadeia respiratória mitocondrial (Fig. 33.7).

Embora pequenas quantidades de ATP possam ser geradas pela glicólise no citosol, quantidades significativamente maiores são produzidas pela quebra oxidativa de combustíveis metabólicos (piruvato, corpos cetônicos, ácidos graxos), que ocorre dentro da mitocôndria. Os ácidos graxos de cadeia longa, tanto aqueles dos estoques lipídicos intracelulares quanto os importados a partir da corrente sanguínea, são primeiramente ativados em seus ésteres de acil-CoA, antes de serem transportados para a matriz mitocondrial pela ação combinada da carnitina palmitoiltransferase I, carnitina/acilcarnitina translocase e carnitina palmitoiltransferase II (Fig. 33.4). Ácidos graxos de cadeias curta e média entram na mitocôndria como ácidos livres e são ativados para os seus ésteres de acil-CoA na matriz mitocondrial. No interior das mitocôndrias, os ésteres graxos de acil-CoA sofrem β -oxidação, uma série de quatro reações que resultam na produção de acetil-CoA e um ácido graxo de cadeia mais curta (Fig. 33.5); existem duas ou três enzimas com sobreposição de especificidades de substrato para cada um destes passos. Os equivalentes reduzidos gerados pelo processo de β -oxidação são transferidos para a cadeia respiratória. As acil-CoA desidrogenases transferem os equivalentes redutores para a flavoproteína transportadora de elétrons (ETF) e, posteriormente, para a ETF-desidrogenase, o que reduz diretamente ubiquinona da cadeia respiratória (Fig. 33.7). As 3-hidróxiacil-CoA desidrogenases reduzem NAD^+ para doar NADH, o qual transfere seus equivalentes redutores ao complexo I da cadeia respiratória. O acetil-CoA gerado tanto a partir da oxidação dos carboidratos o que de ácidos graxos é adicionalmente metabolizado pelo ciclo do ácido tricarboxílico (Fig. 33.6). A oxidação de ácidos graxos glicose, assim como o metabolismo subsequente de acetil-CoA, gera cofatores mais reduzidos (NADH e FADH_2), que são reoxidados pela cadeia respiratória, e a energia liberada por este processo é conservada como ATP (Fig. 33.7).

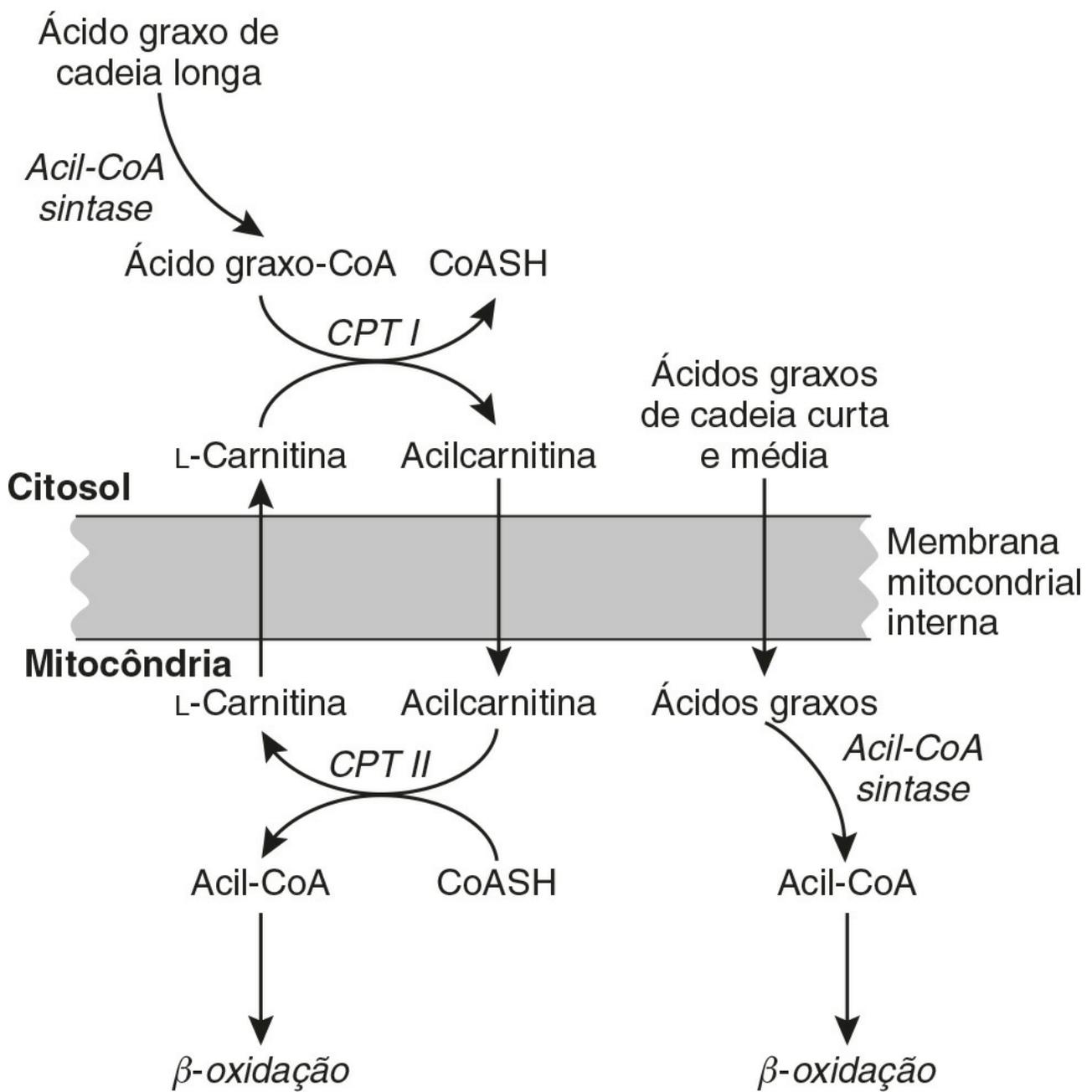


FIGURA 33.4 ■ Transporte de ácidos graxos através da membrana mitocondrial interna. Os ácidos graxos de cadeia curta e média não requerem um mecanismo de transporte especializado para atravessar a membrana. Ácidos graxos de cadeia longa são acilados primeiramente no citosol. A carnitina palmitoiltransferase I (CPT), que no lado exterior da membrana interna converte o acil-CoA graxo em um éster de acilcarnitina, é transportada através da membrana ligada à exportação de carnitina. No interior da matriz, a CPT II converte a acilcarnitina de volta em acil-CoA graxo, que é quebrado por β -oxidação.

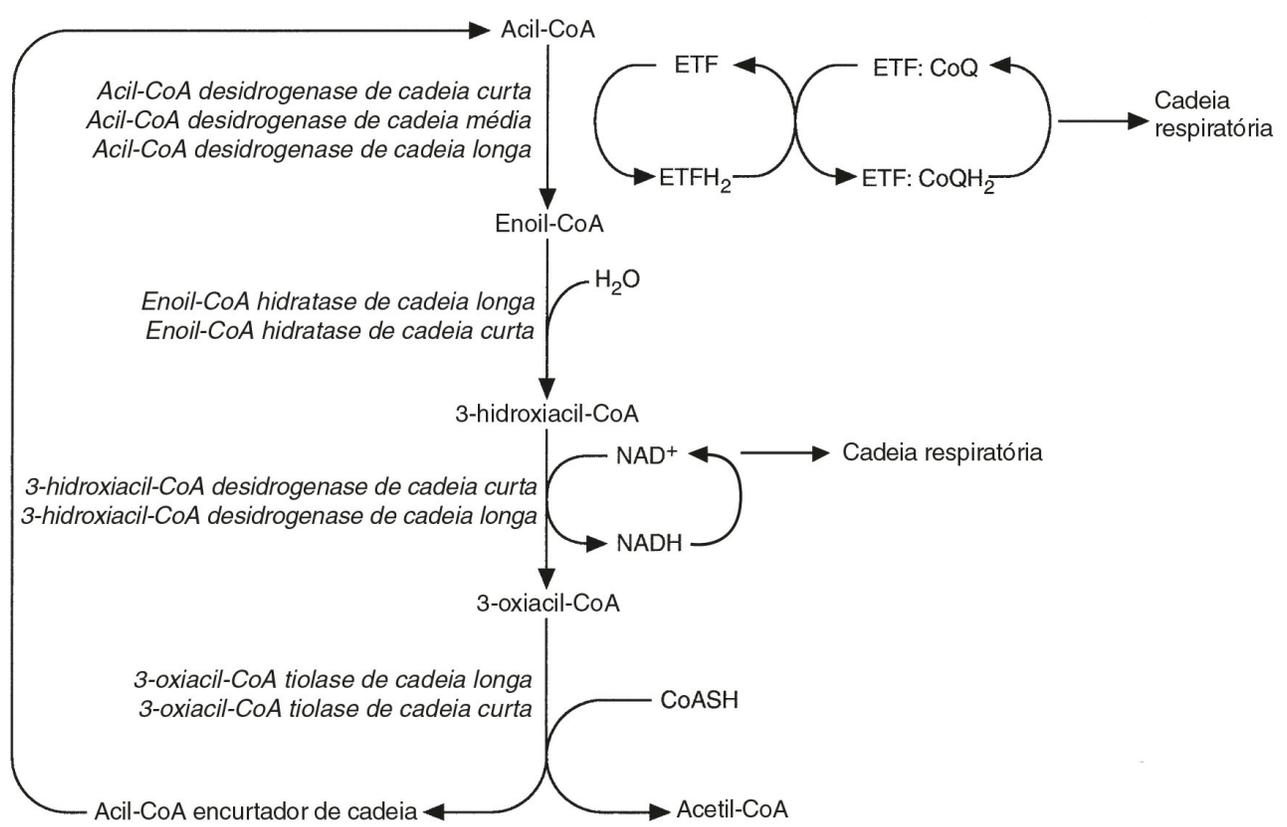


FIGURA 33.5 ■ β -oxidação mitocondrial de ácidos graxos saturados. ETF, flavoproteína transportadora de elétrons; CoQ, coenzima Q.

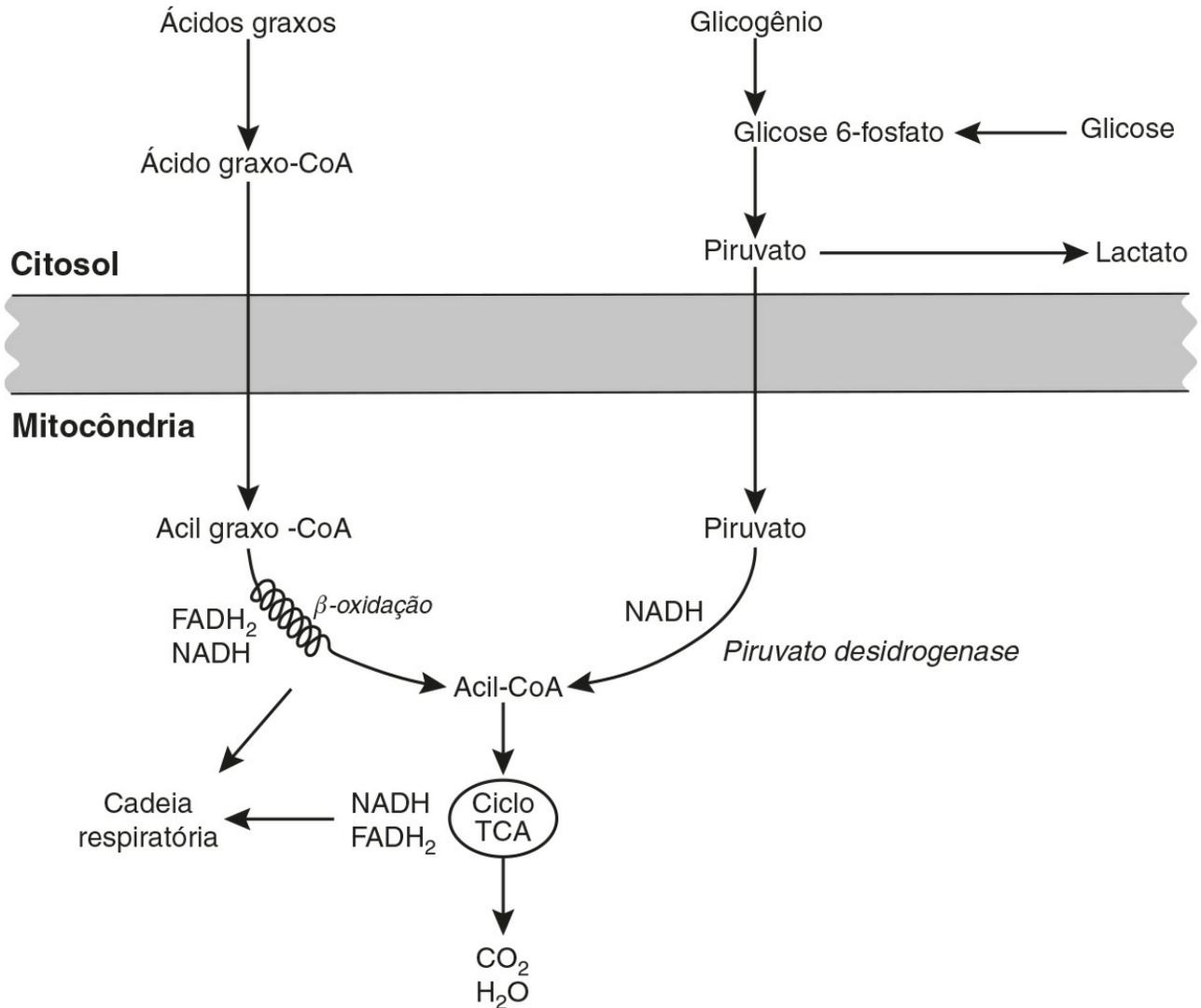


FIGURA 33.6 ■ A produção e o metabolismo de acetil-CoA.

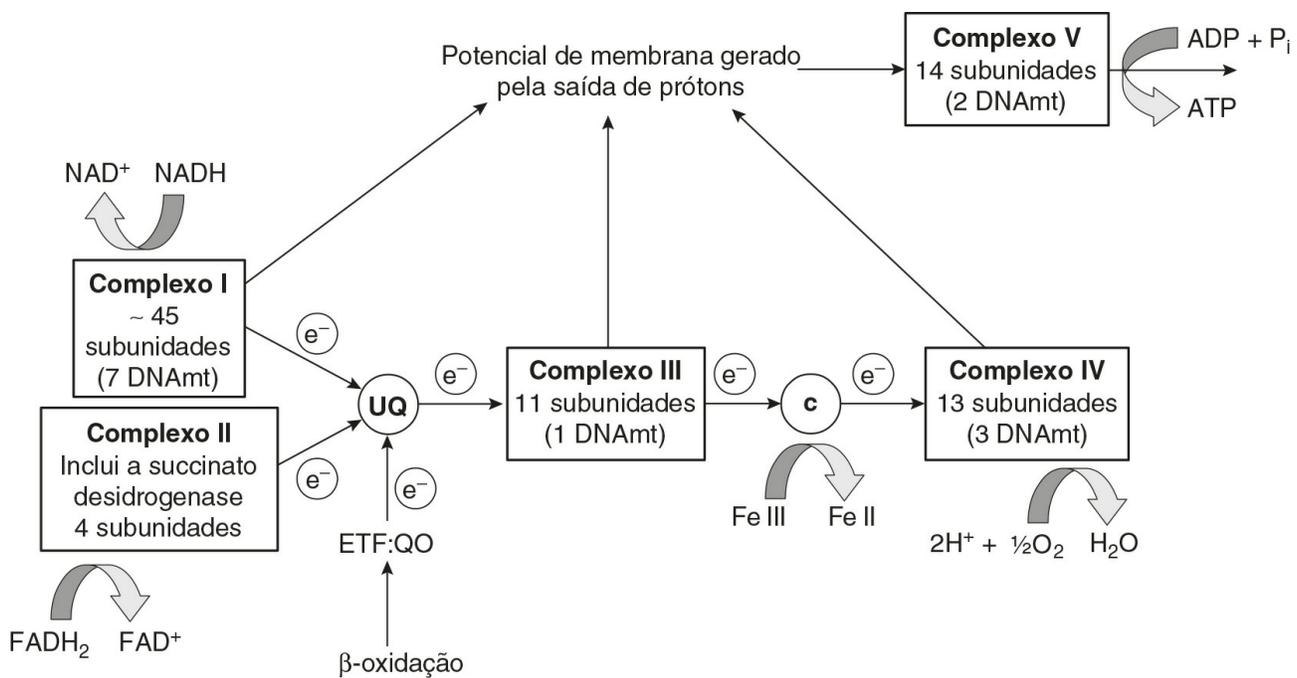


FIGURA 33.7 ■ Componentes da cadeia respiratória mitocondrial. NADH é reoxidado pelo complexo I, enquanto FADH₂ doa elétrons através do complexo II, ETF desidrogenase (ETF: QO) doa elétrons diretamente para ubiquinona (UQ). Transporte de elétrons gera energia suficiente em três locais (complexos I, III e IV) para bombear prótons para fora da matriz, produzindo um gradiente eletroquímico. Este gradiente é descarregado pela ATP sintase (complexo V) e a energia liberada é utilizada para conduzir a fosforilação do ADP em ATP. c, citocromo c; e⁻, elétron.

O equilíbrio do metabolismo muscular depende do estado de atividade, da dieta e da influência de vários hormônios (em particular insulina, tiroxina, glicocorticoides). Em repouso, o músculo predominantemente oxida ácidos graxos para gerar a energia para a síntese de ATP. Durante o exercício, a proporção de energia proveniente dos carboidratos ou lipídeos depende do grau e da duração deste exercício e do grau de aptidão física. Exercícios de alta intensidade próximos da captação máxima de oxigênio dependem quase exclusivamente do metabolismo de carboidratos e a depleção de glicogênio coincide com exaustão. Durante exercícios de moderada intensidade por períodos prolongados, há uma troca do metabolismo de carboidratos para o metabolismo lipídico.

DOENÇAS MUSCULARES E SUA INVESTIGAÇÃO

Existe um grande número de diferentes desordens musculares e, já que nossa classificação inclui as principais categorias ([Quadro 33.1](#)), listas mais completas estão disponíveis (Karpati et al). Uma descrição detalhada das características clínicas associadas aos diferentes tipos de doenças musculares está fora do âmbito do presente capítulo, mas é discutida em diversos textos sobre a doença muscular. Os achados clínicos dependem da idade do paciente e do tipo da doença. Por exemplo, uma criança com distrofia muscular de Duchenne vai ter dificuldade de sentar ou deitar e pode apresentar quedas frequentes. Tais problemas levarão os pais a procurarem ajuda. Em adultos, as principais formas de apresentação são fraqueza, fadiga e dor. Menos comumente, perda de massa muscular, inchaço ou espasmos do músculo e até uma erupção cutânea podem ser o primeiro sintoma. Nos distúrbios geneticamente determinados, a fraqueza é geralmente progressiva de forma gradual e muitas vezes segue um padrão característico. Em outras miopatias, pode haver estigmas associados, por exemplo, doença articular ou erupções cutâneas, o que sugere uma desordem do tecido conjuntivo; ansiedade, sudorese e perda de peso sugerem hipertireoidismo, achados compatíveis com elevada ingestão de álcool. A dor muscular descrita por pacientes com doença muscular pode ser importante, caso haja uma causa metabólica. Por exemplo, tanto os defeitos do metabolismo dos carboidratos como a oxidação de ácidos graxos irão causar dor muscular associada ao exercício. A dor associada às alterações no metabolismo de carboidratos ocorre durante o exercício de alta intensidade, quando a glicólise gera a maior parte da energia necessária para contração muscular, enquanto os defeitos na oxidação de ácidos graxos causam dor muscular após o exercício prolongado, momento em que os ácidos graxos são os combustíveis metabólicos predominantes.

QUADRO 33.1

Classificação de doença muscular (excluindo transtornos de nervos motores e da junção neuromuscular) com exemplos

Não metabólicas, Miopatias geneticamente determinadas

- Distrofias musculares
 - Duchenne, Becker
 - tipos cintura e membros
 - Fácio-escapulo-umeral
 - Outros
- Distrofia muscular congênita/miopatia, incluindo doença do núcleo central (associação com hipertermia maligna)
 - Transtornos da membrana muscular/síndromes miotônicas
 - Distrofia miotônica tipo I e II
 - Miotonia congênita
 - Paralisias periódicas: hipercalêmica e hipocalêmica

Trauma muscular por agentes externos

- Físico
 - Síndrome de esmagamento
 - Dano isquêmico
- Tóxico
 - Fármacos: esteroides, cloroquina, fibratos, HMG-CoA redutase (estatinas), emetina, teofilina (em overdose), zidovudina, venenos de serpentes

Infeção

- Miosite viral
- Miosite bacteriana

Inflamatória

- Dermatomiosite/polimiosite
- Miosite de inclusão corporal
- Sarcoidose

Miopatias metabólicas

- Doença muscular associada a distúrbio endócrino
 - Hipo e hipertireoidismo
 - Hipo e hiperadrenocorticismo
 - Hiperparatireoidismo e osteomalacia
 - Distúrbios hipofisários, por exemplo, acromegalia
- Geneticamente determinadas
 - Distúrbios do metabolismo de carboidratos: deficiência de miofosforilase, deficiência de ácido α -glicosidase
 - Distúrbios da oxidação de ácidos graxos: deficiência de acil-CoA desidrogenase, deficiência de carnitina palmitoiltransferase
 - Anormalidades da cadeia respiratória: defeitos nos complexos I, III e IV
- Outras miopatias metabólicas
 - Miopatias pelo consumo de álcool
 - Miopatia com doença renal crônica
 - Nutricional

Miopatia associada com doença maligna

O clínico deve avaliar as características clínicas e decidir quais investigações são adequadas. Em muitos pacientes com suspeita de doença muscular, isso implicará uma combinação de investigações bioquímica, genética molecular, neurofisiológica e morfológica. Enquanto muitos estudos bioquímicos e genéticos são realizados em amostras de sangue, análises bioquímicas e estudos morfológicos como a medição da atividade da enzima muscular requerem fragmentos de tecido. A biópsia do músculo é um procedimento relativamente simples e há dois métodos principais: uma biópsia aberta, em que quantidades relativamente grandes (0,5-3 g) de músculo podem ser removidas, ou uma biópsia de agulha, em que quantidades menores (50-200 mg) são obtidas. Para a maioria das provas bioquímicas e histoquímicas, pequenas quantidades são suficientes. Alterações morfológicas por si só podem ser suficientes para sugerir um diagnóstico, por exemplo, da distrofia muscular de Duchenne. O diagnóstico de miopatias metabólicas tem sido bastante melhorado pelo desenvolvimento de técnicas citoquímicas que podem mostrar, por exemplo, o armazenamento anormal de glicogênio ou lipídeo, ou demonstrar a presença ou ausência de atividades enzimáticas específicas *in situ*. Um desenvolvimento adicional nesta área foi a utilização de antissoros específicos para permitir a exata localização (e, portanto, a presença ou ausência) de proteínas a nível celular. Essa técnica de imunocitoquímica fornece informações adicionais valiosas na investigação da doença muscular.

INVESTIGAÇÃO BIOQUÍMICA DA DOENÇA MUSCULAR

Avaliações bioquímicas de rotina

Estas incluem a medição plasmática de sódio, potássio, cloreto, ureia, bicarbonato, glicose, cálcio e fosfato, juntamente com testes simples de função endócrina. Embora nem todos estes testes sejam necessários para cada paciente com doença muscular, alterações em determinados parâmetros podem resultar na doença muscular, como mostrado pelos exemplos

seguintes. Hipocalemia grave, associada, por exemplo, ao uso de diuréticos ou ingestão de alcaçuz, pode resultar em fraqueza muscular. A insuficiência renal pode levar a fraqueza muscular, por diversas razões, incluindo distúrbio eletrolítico e metabolismo alterado de cálcio. Também deve ser lembrado que a necrose muscular aguda de qualquer causa (p. ex.: hipertermia maligna, fármacos, lesão ou miopatia metabólica) pode por si própria causar lesão renal aguda devido ao efeito tóxico da mioglobina aos túbulos renais. Sinais musculares são comuns em distúrbios endócrinos: hipotireoidismo, por exemplo, pode ser associado a fraqueza proximal, muitas vezes com desconforto nos músculos afetados.

Atividade plasmática da creatina quinase

A medição da atividade da enzima do plasma é importante no diagnóstico da doença muscular e, como a atividade de várias enzimas pode estar elevada, a creatina quinase (CK) é o indicador mais sensível de dano muscular. O músculo esquelético tem o maior teor de CK de qualquer tecido, acima de três vezes mais do que o coração ou cérebro e, conseqüentemente, quase toda a atividade plasmática da CK em condições normais é derivada do músculo esquelético. Além disso, a atividade da CK é mais frequentemente anormal do que outras enzimas na doença neuromuscular e a gama de valores anormais é maior.

Os tecidos humanos contêm três formas de creatina quinase, compreendendo dímeros de subunidades dos tipos cerebral e muscular, B e M, respectivamente. As combinações são CK-MM, CK-MB e CK-BB. O músculo esquelético contém principalmente CK-MM, com apenas uma pequena quantidade de CK-MB, variando entre 0,2 e 15% da atividade total da enzima (o que significa valor de 5-6%). A proporção de CK-MB é maior nas fibras musculares tipo I. Fibras musculares em regeneração são revertidas para um padrão de enzima embrionário e possuem cerca de 40-50% de CK-MB. O cérebro contém apenas CK-BB, enquanto o músculo cardíaco contém cerca de 40% CK-MB, sendo o resto CK-MM. No plasma adulto normal, a atividade da CK é quase inteiramente devida à isoforma de CK-MM. A lesão muscular aumentará a atividade total de CK e uma proporção será de CK-MB, mas esta é usualmente menor que 6%. A atividade plasmática elevada de CK plasmática associada a uma fração de CK-MB menor que 6% pode estar ligada à lesão do miocárdio; no entanto, existem várias outras situações em que a atividade plasmática da CK-MB pode estar elevada:

- após lesão muscular aguda ou operações cirúrgicas em pessoas saudáveis, especialmente naqueles que praticam exercício vigoroso regularmente, a atividade plasmática de CK-MB pode subir acima de 6%. Isso pode levar a resultados enganosos em corredores de maratona, na mioglobinúria aguda e em uma variedade de procedimentos cirúrgicos
- nos pacientes com doenças neuromusculares crônicas, tende a haver uma maior atividade da CK-MB, devido ao aumento da percentagem de fibras em regeneração
- em crianças antes do início da adolescência, a percentagem de CK-MB no plasma é maior do que em adultos, em torno de 14-26%. Isso poderia complicar a investigação de doenças cardíacas nessa faixa etária.

A atividade da CK no plasma irá variar mesmo em indivíduos adultos saudáveis e, como notado anteriormente, pode ser significativamente elevada após o exercício. Embora a atividade de CK possa estar aumentada imediatamente após o exercício, ela atinge o seu pico depois de 1-2 dias. Geralmente, quanto mais grave o exercício, tanto maior será a atividade total e mais atrasado o pico. Assim, um aumento de 24 vezes na atividade de CK tem sido relatado após uma caminhada de 85,3 quilômetros e valores de CK transitórios de 10.000-20.000 U/L podem ser vistos depois de intenso treinamento em homens jovens, nos quais a investigação subsequente não consegue detectar qualquer anormalidade. O efeito na atividade de CK é mais pronunciado em indivíduos não treinados quando comparados aos treinados, mas geralmente não resulta em mais do que um aumento em 2-4 vezes, a menos que o exercício realizado seja grave, e retorna ao normal com o repouso.

Outras condições que não o exercício podem causar aumento significativo na atividade plasmática de creatina quinase ([Quadro 33.2](#)). A obtenção de uma boa história clínica e mensurar a atividade da CK em condições basais é, portanto, de suma importância e investigações invasivas desnecessárias devem ser evitadas. A atividade plasmática de creatina quinase é gerada sempre que houver necrose ou regeneração do músculo e será, portanto, elevada na maioria das miopatias. Valores muito elevados são encontrados na distrofia muscular de Duchenne e em condições em que necrose muscular grave ocorre, como a polimiosite aguda e a rabdomiólise associada à hipertermia maligna ou às miopatias metabólicas. Nas miopatias em que a destruição muscular não é uma característica importante, por exemplo, algumas miopatias endócrinas, a atividade plasmática da CK pode ser normal ou apenas moderadamente elevada. Deve ser lembrado que a atividade de CK no plasma pode também ser elevada em condições neurogênicas graves que incluem desnervação ativa, e, portanto, não é apenas diagnóstico de condições musculares. A atividade plasmática de CK pode ser utilizada para acompanhar o progresso das miopatias e sua resposta ao tratamento. Por exemplo, o tratamento eficaz de doenças musculares inflamatórias com esteroides e/ou outros tratamentos imunossupressores podem ser monitorados pela queda na atividade de CK, bem como pela melhoria na função muscular.

Origem muscular

- Exercício
- Trauma
- Grande massa muscular
- Etnias caribenhas, africanas, indo-asiáticas
- Álcool

Doença do sistema nervoso central

- Infarto ou hemorragia cerebral
- Meningite bacteriana
- Trauma craniano

Doença cardíaca

- Infarto agudo do miocárdio
- Cardioversão elétrica
- Radioterapia mediastinal

Doenças de outros órgãos

- Pneumonia, infarto pulmonar
- Infarto colônico
- Carcinoma metastático

Desordens diversas

- Hipotireoidismo
- Sepsis
- Choque
- Psicose aguda

Ocasionalmente, uma CK significativamente elevada é inesperadamente encontrada. Muitos destes pacientes podem vir a apresentar doença muscular quando formalmente examinados, mas existem também indivíduos com CK elevada que não apresentem sinais de doença neuromuscular, os chamados “hiperCKemia idiopática”. Alguns destes irão apresentar “macro CK” – uma entidade que consiste de CK ligada a uma imunoglobulina (geralmente IgG) – que está afastada mais lentamente no plasma do que a enzima não ligada. Disfunção endócrina, tal como hipotireoidismo, pode elevar a CK sem disfunção muscular evidente e é importante lembrar que os indivíduos com hipertermia maligna podem apresentar CK elevada sem outras características de doença neuromuscular.

Elevação da creatina quinase induzida pela estatina

A elevação da CK induzida por fármacos ocorre e, na verdade, tem se tornado mais comum desde a introdução dos inibidores de HMG-CoA (estatinas). Esta classe de fármaco frequentemente causa mialgia, muitas vezes sem aumento da concentração de CK plasmática, mas só raramente causa doença muscular, embora miopatia necrotizante e rabdomiólise tenham sido relatadas. Vários fatores de risco que predispõem à doença muscular naqueles que tomam estatinas são conhecidos, incluindo variantes genéticas em moléculas de transporte de fármaco e metabolismo hepático de fármacos. Os fatores que estão associados às concentrações plasmáticas mais elevadas de estatinas, tais como aumento da idade, sexo feminino, doença hepática ou renal, hipotireoidismo não tratado e fármacos que inibem o sistema do citocromo P450, aumentam o risco de rabdomiólise e mialgia. Fármacos interferentes que são de especial preocupação incluem ciclosporina, fibratos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores de proteases e varfarina; sumo de toranja também tem efeito similar. A pravastatina não é metabolizada pelo citocromo P450 e pode ser uma escolha mais segura do que outras estatinas, se o tratamento à base de combinação destes fármacos for necessário. Baixas concentrações plasmáticas de 25-hidroxicolecalciferol são associadas a mialgia e podem exacerbar a dor muscular associada à estatina. Há algumas evidências de que os pacientes que realizam suplementação de vitamina D antes de iniciar o tratamento com uma estatina possuem menor risco de desenvolver os sintomas.

Há uma forte associação entre a mialgia induzida por estatina e uma variante comum do gene *SLCO1B1*, que codifica para um transportador que medeia a absorção hepática das estatinas além de fluvastatina. Em um estudo, mais de 60% dos casos poderia ser atribuído à variante que prejudica absorção de estatina. A ciclosporina é utilizada para inibir o transportador e pode, por conseguinte, aumentar as concentrações plasmáticas da maior parte das estatinas, mesmo aquelas que não são metabolizadas pelo sistema do citocromo P450.

O mecanismo subjacente de toxicidade pela estatina ainda está em discussão, mas as teorias incluem alterações no teor de colesterol na membrana de miócitos, o esgotamento dos isoprenoides que controlam a apoptose das miofibrilas e o esgotamento da coenzima Q₁₀ (Ubiquinona). Estatinas hidrofílicas, tais como pravastatina e rosuvastatina, podem ser menos

miotóxicas do que outras estatinas mais lipofílicas, tais como a atorvastatina, sinvastatina e lovastatina, possivelmente devido à diminuição da penetração nas células musculares.

Na maioria dos pacientes com mialgia induzida pela estatina, a CK não se eleva drasticamente e pequenos aumentos podem não exigir a suspensão do tratamento, mas apenas seu acompanhamento. Estratégias para melhorar a tolerabilidade ao tratamento com estatina incluem a mudança para uma estatina hidrofílica, reduzindo a frequência das doses para uma ou duas vezes por semana, ou a suplementação com vitamina D e/ou coenzima Q₁₀. No entanto, grande parte da evidência do benefício das variações de dosagem e suplementos foi anedótica e existem poucos dados sobre os efeitos cardiovasculares de tais estratégias.

A elevação persistente da CK após a retirada do tratamento com estatinas deve ser investigada, pois estes pacientes apresentam maior suscetibilidade a apresentarem lesão muscular subjacente. O uso de estatinas em pacientes com doença muscular conhecida deve ser evitado, se possível, embora, em indivíduos nos quais exista um forte argumento para tratamento, o monitoramento da atividade de CK para detectar mudança progressiva seja uma alternativa.

Outras enzimas plasmáticas mensuráveis

As atividades de aldolase, lactato desidrogenase e piruvato quinase também são criadas em miopatias destrutivas, mas a medição destas enzimas não fornece nenhuma informação adicional à que é dada pela medição da CK. Da mesma forma, a anidrase carbônica III e uma enolase muscular específica, duas enzimas que são específicas para o músculo esquelético, estão também elevadas na doença muscular, mas os padrões de anormalidade são semelhantes aos de CK. Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são também elevadas na presença de destruição muscular e aumentam em paralelo com a CK. Medição plasmática da atividade de γ -glutamil transferase pode ajudar a determinar a origem do tecido da elevação das aminotransferases, que estão normais na doença muscular, mas normalmente elevadas na doença hepática.

Mioglobinúria

Na presença de lesão muscular, o pigmento muscular mioglobina aparece no sangue e na urina. Enquanto a mioglobina é um indicador sensível de destruição muscular, não é nem significativamente mais sensível nem mais específico do que CK. A mioglobina dá uma reação positiva na fita de urina no teste para presença de sangue, o que pode ser interpretado como sendo devido à hematúria. Em condições em que existe grave necrose muscular, rabdomiólise pode ocorrer. As causas incluem trauma mecânico, os agentes miotóxicos (venenos de animais, diversos fármacos e álcool), extremos de temperatura ambiente, infecções e doenças musculares hereditárias tais como hipertermia maligna, alguns tipos de distrofia do tecido muscular e alterações no metabolismo energético mitocondrial, de carboidratos ou de lipídeos. A mioglobina pode se depositar nos néfrons e causar lesão renal aguda. O risco de lesão parece estar associado ao aumento agudo de mioglobina.

INVESTIGAÇÃO DAS DOENÇAS MUSCULARES

Não metabólicas, miopatias determinadas geneticamente

A investigação de distrofias musculares e outras miopatias não metabólicas é largamente dependente de análises morfológicas e/ou genéticas. Por exemplo, as distrofias musculares de Duchenne e Becker, ligadas a desordens alélicas ligadas ao cromossomo X, podem ser diagnosticadas pela identificação do defeito a nível genético; uma deleção do gene da distrofia é encontrado em cerca de 65% dos meninos com Duchenne. O mesmo é verdadeiro para distrofia muscular fácio-escápulo-umeral, em que uma deleção do DNA telomérico, no braço longo do cromossomo 4, é vista em mais de 95% dos casos. No grupo de distrofias musculares do tipo cintura e membros, o mesmo fenótipo é produzido por defeitos em proteínas muito diferentes (e os seus genes correspondentes), de modo que a biópsia muscular e os estudos imunocitoquímicos são geralmente necessários.

Nas doenças das membranas, tais como as distrofias miotônicas e miotonias congênicas, a análise genética é primordial. Em contraste, nas paralisias periódicas, as quais são também causadas por disfunção do canal de íons, são associados a mudanças de eletrólitos que são importantes para o seu diagnóstico. Na paralisia periódica hipocalêmica, o paciente pode sentir episódios de fraqueza que duram de horas a dias e que podem ser provocados pela ingestão de carboidratos. A dosagem do potássio sérico no momento do aparecimento da fraqueza está baixa, mas pode normalizar rapidamente apesar de os sintomas persistirem. Na paralisia periódica hipercalêmica, a concentração sérica de potássio é elevada e há também uma forma na qual o potássio parece não se alterar. Em certas populações, particularmente na Ásia, a combinação de paralisia hipocalêmica e hipertireoidismo é encontrada. O tratamento da disfunção tireoidiana subjacente cura a alteração de potássio e a doença muscular.

A hipertermia maligna é uma síndrome rara, na qual ocorre um rápido aumento da temperatura corporal (até 1°C a cada 5 min), acidose láctica, rigidez muscular, hipercalemia, atividade plasmática muito elevada de CK plasma e mioglobínúria. Essa reação pode ser desencadeada por vários anestésicos inalatórios (p. ex. halotano) e succinilcolina. A desordem tem sido associada a vários defeitos genéticos diferentes, incluindo mutações no gene receptor da rianodina (os defeitos neste gene também dão origem à doença muscular e à doença do núcleo central). A atividade de CK no plasma também pode ser aumentada em pacientes em risco. O diagnóstico é dependente de testes *in vitro* de tiras musculares para uma contração anormal em resposta ao halotano, a cafeína ou uma combinação de ambos.

Metabólicas, miopatias geneticamente determinadas

Considerando que as investigações bioquímicas descritas até agora são indicadores gerais ou de lesão muscular ou naquelas condições sistêmicas na qual o envolvimento muscular ocorre, a seguinte seção trata de investigações específicas de determinadas doenças musculares metabólicas de origem genética. É nesta área que as provas bioquímicas são de suma importância. As três áreas principais para serem descritas são as desordens do metabolismo de carboidratos, os defeitos na cadeia respiratória e os defeitos na oxidação de ácido graxos. A discussão de cada uma será dividida em seções que lidarão com as investigações realizadas no sangue e/ou urina, análises de tecido muscular (p. ex., estudos histocitoquímicos, quando for o caso) e investigações bioquímicas específicas.

Desordens do metabolismo de carboidratos

As desordens do metabolismo de carboidratos podem ser divididas em dois grupos principais:

- falha em metabolizar a glicose, ou devido à deficiente mobilização ou quebra do glicogênio (p. ex., deficiência de miofosforilase) ou glicólise alterada (p. ex., deficiência de fosfofrutoquinase).
distúrbios resultantes de depósito lisossômico de glicogênio (deficiência de maltase ácida tipo α) ou a partir da
- deposição anormal de polissacarídeo (deficiência da enzima de ramificação). Para uma discussão detalhada das características clínicas e bioquímicas, o leitor é remetido à revisão de Chen (2001).

Testes dinâmicos/funcionais. Nas doenças relacionadas à falha no metabolismo de glicose, os sintomas estão relacionados com a falta de energia (ATP) nas condições em que o músculo depende de glicólise para atender a essa demanda. As principais manifestações clínicas são dores musculares e câibras, bem como, ocasionalmente, o aparecimento de contrações. A incapacidade para obter energia a partir de glicólise é facilmente demonstrada, fazendo com que o paciente realize trabalho muscular e medindo o aumento de lactato sanguíneo. Isto geralmente é feito sob condições isquêmicas, mas é igualmente eficaz sem isquemia (Apêndice 33.1).

Histocitoquímica. Métodos histocitoquímicos são utilizados para avaliar tanto a quantidade de glicogênio e suas várias enzimas de mobilização como a glicólise. A presença de glicogênio é normalmente demonstrada por alguma variante da técnica do ácido periódico de Schiff (PAS). As atividades de miofosforilase, fosfofrutoquinase, mioadenilato deaminase e lactato desidrogenase são todas citodetectáveis, e a ausência de atividade enzimática é diagnóstica em termos clínicos. O resultante acúmulo de glicogênio, com atividade da fosfatase ácida ligada à membrana grosseiramente elevada, é virtualmente o diagnóstico da deficiência de α -glicosidase ácida.

Investigações bioquímicas. As enzimas da glicogenólise e glicólise são altamente ativas e, quando homogeneizadas em preparados a partir de amostras de biópsia de agulha, são geralmente adequadas para análise. A dosagem destas enzimas foi revista em outro lugar e apenas um breve resumo é dado aqui.

A **α -glicosidase ácida** (maltase ácida) é dosada pela monitoração da liberação de glicose a partir de maltose ou glicogênio em pH ácido ou pela utilização do 4-metilumbeliferil α -glucósido como substrato para medição da fluorescência liberada pela 4-metilumbeliferona. O processo foi simplificado pela disponibilidade de uma técnica de captura imune sensível e a atividade pode ser agora mensurada em manchas de sangue seco guardados no papel filtro. A técnica mais simples para o ensaio da atividade da **1-amilo-6-glicosidase** é baseada no fato de que a atividade hidrolítica desta enzima é parcialmente reversível; essa atividade pode ser acompanhada pela medição da incorporação de glicose [$U-^{14}C$] em glicogênio na presença de um homogeneizado de músculo. **Enzima de ramificação α -1:** a atividade da α -1,4-glucano:1,4-glucano-6-glucosiltransferase depende da estimulação da taxa de síntese de glicogênio a partir da glucose-1-fosfato catalisada pela fosforilase a (não fisiologicamente): a atividade é acompanhada pela liberação de fosfato inorgânico. A reação catalizada **pela fosforilase a** é reversível, embora, *in vivo*, a concentração de glucose 1-fosfato seja pelo menos duas vezes mais baixa para permitir a síntese de glicogênio. A enzima pode, por conseguinte, ser mensurada em qualquer direção. A **fosforilase quinase** é dosada pela taxa de conversão de fosforilase a para fosforilase b dependente de ATP. A atividade da **fosfofrutoquinase** é medida em homogeneizados musculares pelo ensaio de enzima ligada em que a frutose 1,6-bifosfato formada é convertida em fosfato de

di-hidroxiacetona, a qual é convertida para glicerol-3-fosfato com a oxidação de NADH. **Fosfoglicerato-quinase** e **fosfoglicerato mutase** são medidas em homogeneizados de músculo por ensaios de enzima ligada. A **lactato desidrogenase** é medida por um ensaio espectrofotométrico padrão.

Defeitos na cadeia respiratória

Estes distúrbios foram identificados pela primeira vez no músculo, mas são agora conhecidos por produzirem uma ampla variedade de distúrbios clínicos muitas vezes envolvendo o sistema nervoso central (Leitura complementar, a seguir). A cadeia respiratória é composta de cinco complexos (Fig. 33.7) e defeitos foram identificados em cada um deles, bem como em muitas das proteínas necessárias para montar e manter esta via e no genoma mitocondrial que codifica alguns dos componentes.

Testes dinâmicos/funcionais no sangue. Lactato plasmático elevado, muitas vezes associado a altas concentrações de piruvato e alanina, é uma característica comum, mas não universal, de disfunção da cadeia respiratória. Em alguns pacientes, o lactato em repouso é normal, mas aumenta para concentrações muito elevadas durante o exercício aeróbico. Testes de exercício aeróbico podem, no entanto, ser difíceis de realizar em crianças e pacientes com deficiência física significativa. A dosagem de lactato no líquido cefalorraquidiano (do inglês *cerebrospinal fluid*, CSF) é importante em pacientes que têm sintomas predominantemente de SNC, uma vez que a concentração de lactato pode ser inapropriadamente elevada neste compartimento, mas normal ou próxima do normal no sangue. Em pacientes com a síndrome de Kearns-Sayre, concentrações elevadas de proteína total são encontradas no CSF, e este é um dos critérios diagnósticos da desordem. Recentemente, um fator de crescimento de fibroblastos, FGF21, foi encontrado em níveis elevados no plasma na doença mitocondrial e parece ser um melhor marcador biológico para a doença muscular mitocondrial do que metabólitos, tais como lactato.

Histocitoquímica. A atividade de várias enzimas mitocondriais pode ser demonstrada citoquimicamente. A citocromo *c* oxidase (COX) e a succinato desidrogenase (SDH) são as mais específicas para a cadeia respiratória, mas a oxidação de NADH e a atividade ATPase podem também dar pistas não específicas para a presença de uma doença. A principal característica morfológica da doença da cadeia respiratória é a fibra vermelha irregular descrita originalmente usando o tricromo de Gomori. O achado de COX positivo e fibras musculares deficientes (um mosaico) é altamente sugestivo de defeito no DNA mitocondrial (DNAm), e este pode facilmente ser demonstrado utilizando colorações para COX e SDH em combinação (Fig. 33.8). Neste caso, a análise histoquímica é suficiente e o próximo passo será a análise genética do DNAm. A análise bioquímica detalhada ainda é necessária, no entanto, particularmente para a investigação de complexos I e III. Novas técnicas que combinam a eletroforese em gel, medição da atividade “*in gel*” e immunoblot também estão disponíveis e irão certamente desempenhar um papel maior no processo de diagnóstico no futuro.

Investigações bioquímicas

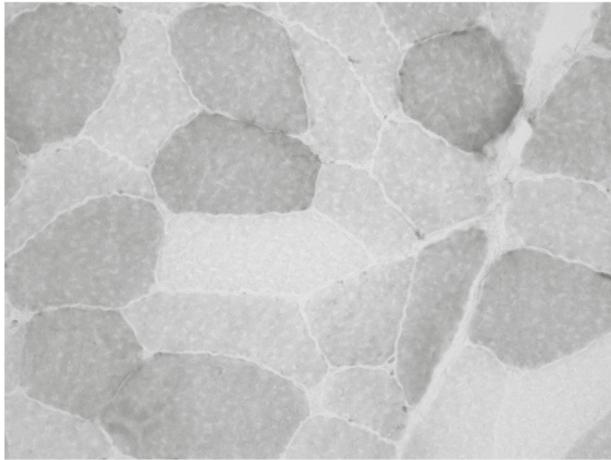
Medição da oxidação mitocondrial. A completa oxidação de combustíveis metabólicos com concomitante síntese de ATP pode ser estudada de várias formas, incluindo o fluxo global de substrato para a água, o fluxo através de vários segmentos e as atividades dos componentes individuais da cadeia respiratória. Isto será discutido a seguir. Em muitos casos, é necessário isolar as mitocôndrias a partir de tecido (usualmente músculo). Este isolamento é relativamente simples, mas um passo crítico, uma vez que o resultado de todos os trabalhos futuros irá depender da qualidade da fração do preparado mitocondrial.

O fluxo através de toda a cadeia respiratória pode ser estudado tanto por medição do consumo de oxigênio como pela produção de ATP. A polarografia mede a taxa de alteração na concentração de oxigênio na solução e, como o oxigênio é o último receptor de elétron da cadeia respiratória, este proporciona uma medição direta da atividade. O volume de trabalho do eletrodo determina quanta proteína mitocondrial é necessária e como os fragmentos de biópsias musculares humanas são pequenos, quanto menor o volume, melhor. Vários parâmetros podem ser avaliados utilizando polarografia. Em primeiro lugar, a qualidade ou o estado das mitocôndrias podem ser inferidos a partir da razão de controle respiratório (RCR). Esta é a relação entre o consumo de oxigênio, na presença de ADP, para quando todo o ADP for convertido em ATP. A RCR de fato reflete a integridade estrutural da mitocôndria, uma vez que os danos para a membrana interior irão dissipar o gradiente eletroquímico e, assim, a capacidade de sintetizar ATP. A RCR em frações mitocondriais do músculo esquelético humano é, geralmente, entre 2 e 4. O fluxo ao longo da cadeia respiratória é muitas vezes expresso em termos de oxigênio consumido por miligrama de proteína na presença de ADP. Também é possível medir o ATP formado durante a respiração, seja diretamente, seja através da ligação a um marcador luminescente.

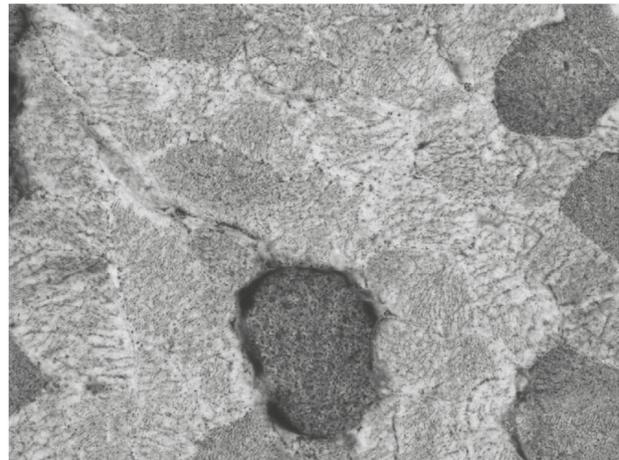
O fluxo através dos segmentos da cadeia respiratória pode ser medido espectrofotometricamente usando elétrons receptores artificiais cuja absorção de luz causa alteração sobre a redução/oxidação. Um receptor vulgarmente utilizado é o ferrocianeto de potássio. O NADH, produzido através da oxidação do piruvato, oxoglutarato ou glutamato, produz elétrons que entram na cadeia respiratória através do complexo I. O ferrocianeto aceita elétrons do citocromo *c* e com o resultado é possível avaliar

o fluxo através do segmento contendo o complexo I, a ubiquinona e complexo III (Fig. 33.7). Alternativamente, utilizando succinato como substrato, os elétrons entram via succinato desidrogenase que é parte do complexo II da cadeia respiratória. O ensaio ligado ao ferrocianeto irá então mensurar o fluxo do complexo II para o citocromo *c*.

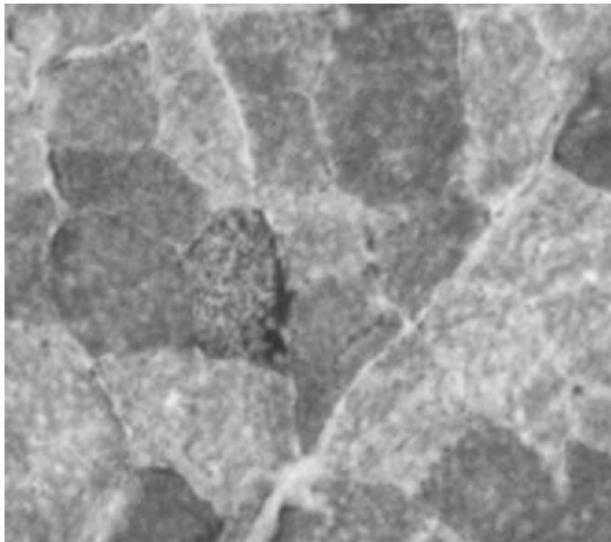
Medição da atividade de cada complexo da cadeia respiratória. A atividade destes complexos é melhor medida em frações mitocondriais. Onde pequenas quantidades de tecido estão disponíveis, a purificação parcial é utilizada.



A



B



C

FIGURA 33.8 ■ Demonstração histoquímica da atividade de: (A) citocromo *c* oxidase (complexo IV) e (B) succinato desidrogenase (complexo II). As reações identificam especificamente complexos da cadeia respiratória e a combinação (C) permite a fácil detecção de fibras musculares com ausência de atividade da citocromo *c* oxidase (**fibras em cinza-claro**). (Cortesia da fotografia do Dr. B. Krossnes).

A atividade do complexo I é medida através da determinação da atividade da oxidoreductase NADH-ubiquinona sensível a rotenona. De baixo peso molecular, a ubiquinona solúvel em água ou um análogo de ubiquinona podem ser utilizados como um elétron receptor. Este ensaio exige que as mitocôndrias sejam permeáveis para permitir que o NADH alcance a sua ligação local na face interna da membrana mitocondrial. A oxidação do NADH é medida pela diminuição na absorbância a 340 nm antes e após a adição de rotenona. O uso de rotenona, um inibidor específico do complexo I, é essencial, uma vez que existem outras enzimas capazes de realizar a oxidação do NADH.

A atividade do complexo II é medida tanto pelo acompanhamento direto da redução de ubiquinona por succinato como pela ligação da reação a um elétron receptor artificial, tal como o diclorofenol-indofenol. A desidrogenase de succinato componente do complexo II pode ser mais bem estudada utilizando etossulfato de fenazina, em vez de ubiquinona como um receptor de elétrons intermediário.

A atividade do complexo III é medida seguindo a redução do citocromo *c* por ubiquinol. O ubiquinol é sintetizado da ubiquinona por redução com ditionito seguido por extração orgânica. Mais estudos de parte do complexo III podem ser realizados medindo a reação de transidrogenase, que fornece informações sobre os citocromos *b*.

A atividade do complexo IV é medida seguindo a oxidação de redução do citocromo *c*. O citocromo *c* reduzido é preparado por adição de ácido ascórbico, que é removido por gel-filtração. Medição polarográfica da atividade do complexo IV também

é amplamente utilizada. Nesta reação, ascorbato e tetrametil-p-fenilenodiamina (TMPD) são utilizados como doadores de elétrons artificiais para o citocromo *c*.

O complexo V raramente é medido em pacientes com suspeita de doença mitocondrial, mas vários métodos para medir a atividade da ATPase oligomicina-sensível foram utilizados para mitocôndrias de outras espécies.

Técnicas de biologia molecular. As mitocôndrias são únicas pelo fato de conterem o seu próprio DNA (DNAm). Este pequeno genoma codifica 13 polipeptídeos (sete que entram no complexo I, um no complexo III, três no complexo IV e dois no complexo V) e 24 espécies de RNA que participam da síntese intramitocondrial de proteínas. Distúrbios causados por mutações no DNAm são altamente variáveis, mas existem algumas síndromes clássicas que são facilmente reconhecíveis. Por exemplo, a síndrome de Kearns-Sayre e a oftalmoplegia externa progressiva crônica que podem ser causadas por rearranjos gênicos (na maioria das vezes deleções); a neuropatia óptica hereditária de Leber é devida a uma mutação de ponto no complexo I de genes codificadores de proteínas, e a mioclonia, epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas (MERRF), e a miopatia, a encefalopatia, a acidose láctica e o acidente vascular cerebral (MELAS) se devem a mutações pontuais em diferentes genes mitocondriais. Uma vez que o genoma mitocondrial é herdado exclusivamente a partir da matriz, desordens nas quais a herança materna ocorre deram a primeira pista para a possibilidade de mutações do DNAm.

Desde que as primeiras mutações no DNAm foram descritas em 1988, mais de 150 mutações diferentes já foram encontradas, incluindo ambos os rearranjos (deleções ou duplicações) e as mutações de ponto. Nos últimos anos, mutações em genes codificados no núcleo que afetam as mitocôndrias também foram identificadas e este grupo está em expansão. Como afirmado anteriormente, o achado de um mosaico de fibras positivas para COX e fibras deficientes é altamente sugestivo de um defeito envolvendo o DNAm. Isto pode, no entanto, ser uma mutação primária no DNAm, como, por exemplo, na síndrome de MELAS, ou uma alteração secundária no DNAm causada por um defeito genético nuclear em uma proteína que tem papel na manutenção do DNAm.

Defeitos da oxidação de ácidos graxos

Os sintomas musculares associados a um defeito da oxidação de ácidos graxos podem ocorrer por si só ou como parte de uma anomalia sistêmica. Os sintomas podem surgir de forma aguda ou mais cronicamente e os indivíduos afetados estão em risco de desenvolver cardiomiopatia, disfunção hepática, morte súbita infantil e coma hipoglicêmico.

Testes dinâmicos/funcionais

Metabólitos intermediários e combustíveis metabólicos no sangue. Se uma alteração sistêmica está presente, o inter-relacionamento entre combustíveis metabólicos é anormal. Em indivíduos saudáveis durante o estresse ou jejum, a lipólise é estimulada e ácidos graxos livres são liberados para a circulação. Após a absorção pelos tecidos, os ácidos graxos são convertidos nos seus ésteres de acil-CoA e oxidados por β -oxidação para gerar acetil-CoA. Acetil-CoA pode ser adicionalmente oxidado pelo ciclo do citrato ou convertido em corpos cetônicos no fígado. Corpos cetônicos circulantes são uma importante fonte de energia durante o esforço ou jejum e são prontamente oxidados pelos tecidos extra-hepáticos, particularmente o músculo e o cérebro. Quando a oxidação dos ácidos graxos é prejudicada, as concentrações sanguíneas de ácidos graxos livres aumentam, mas não há aumento concomitante na concentração de cetona no organismo. A energia deve, portanto, ser derivada do metabolismo de carboidratos enquanto durarem os estoques de glicogênio. Uma vez que estes se esgotem, hipoglicemia pode desenvolver-se e pode conduzir a danos permanentes nos tecidos ou morte. É evidente, portanto, que o jejum é potencialmente perigoso para pacientes com defeitos de oxidação de ácidos graxos e deve ser evitado.

Medição das concentrações plasmáticas, teciduais e urinárias de carnitina. Pacientes com problemas na oxidação de ácidos graxos frequentemente possuem anormalidades no metabolismo de carnitina. A β -oxidação parcial continuará a gerar ésteres intermediários de acil-CoA de cadeia mais curta que se combinam com a carnitina na reação que é catalizada pela carnitina aciltransferase. Estes ésteres de carnitina são transportados para fora da matriz mitocondrial, resultando numa maior percentagem de carnitina sob a forma acilada no sangue e na urina de pacientes em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, na presença de um defeito na β -oxidação, haverá excreção anormal de acilcarnitinas específicas, isto é, octanoilcarnitina na deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD). A deficiência secundária de carnitina pode ocorrer nestes indivíduos, embora o mecanismo permaneça incerto, assim como a excreção urinária total de acilcarnitinas não é aumentada. Concentrações de carnitina, livres e aciladas, são geralmente medidas por espectrometria de massa em tandem. Como o metabolismo da carnitina é alterado pela maioria dos defeitos na oxidação de ácidos graxos, essas medidas raramente ajudam na obtenção de um diagnóstico específico.

A medição por espectrometria de massa de acilcarnitinas específicas é uma técnica de rastreamento que é agora amplamente utilizada. Esta pode ser realizada em manchas de sangue seco (p. ex., num cartão de Guthrie) e permite a detecção de intermediárias específicas que são identificadas utilizando espectrometria de massa em tandem. O metabolismo de ácidos graxos ocorre por uma série de reações de encurtamento da cadeia que produzem acetil-CoA. Na presença de um bloqueio

neste processo de encurtamento de cadeia, os ácidos graxos vão se acumular e serão esterificados com carnitina, formando acilcarnitinas que podem ser detectadas no sangue. A [Figura 33.9](#) mostra perfis típicos para três diferentes defeitos que podem ser identificados usando esta técnica em amostras de sangue seco. Devido à frequência de MCAD em certas populações e sua associação a morte súbita infantil, esta técnica tem sido cada vez mais utilizada para a triagem de recém-nascidos.

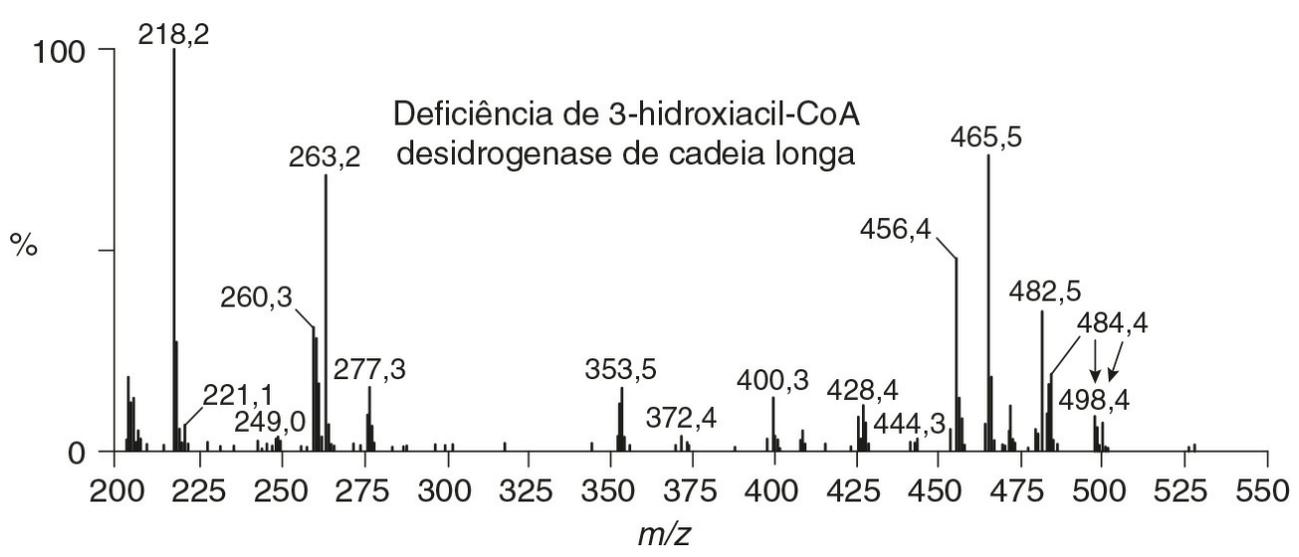
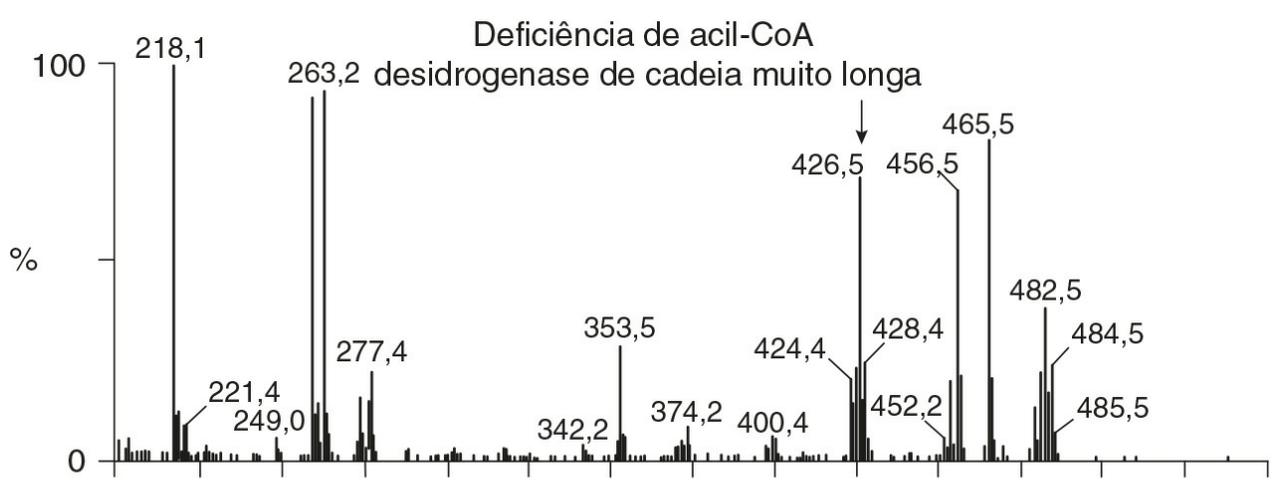
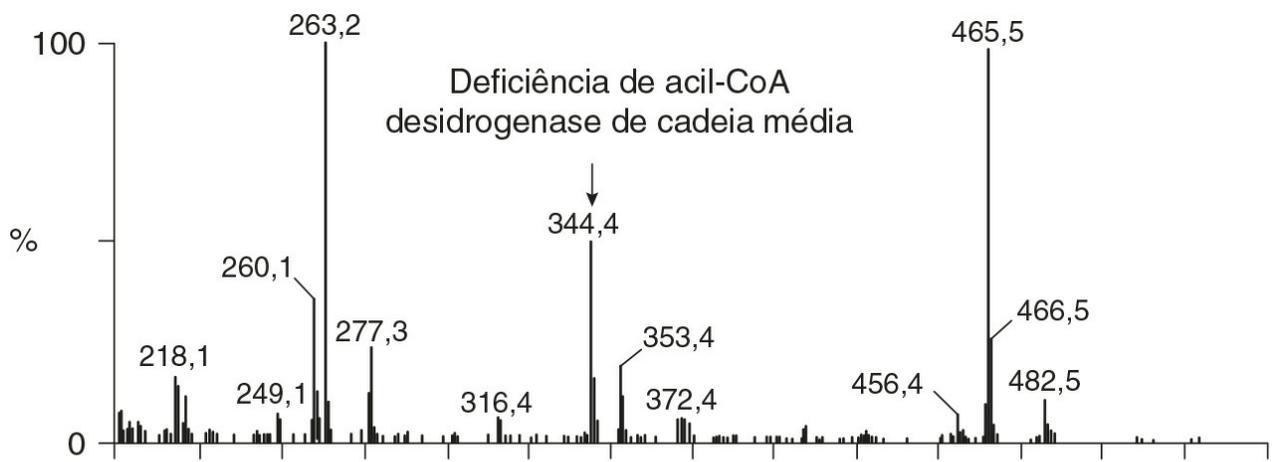
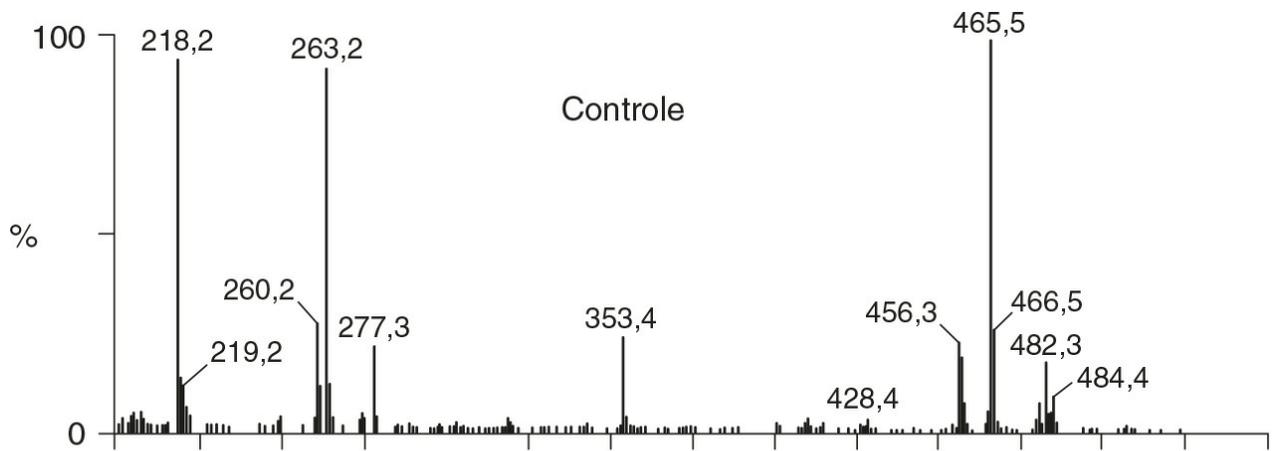


FIGURA 33.9 ■ Análise dos intermediários de acilcarnitina utilizando espectrometria de massa. Perfil de acilcarnitinas em mancha de sangue seco de um indivíduo saudável (painel superior) e de pacientes com alterações na oxidação de ácidos graxos. Os números acima dos picos são valores m/z que correspondem aos íons moleculares das espécies butiladas de acilcarnitina: carnitina livre (m/z 218), carnitina livre padrão interno (m/z 221), C2-carnitina (m/z 260), C2-carnitina de padrão interno (m/z 263), C3-carnitina (m/z 274), C3-carnitina de padrão interno (m/z 277), C8-carnitina (m/z 344), C8-carnitina de padrão interno (m/z 353), C12-carnitina (m/z 400), C14:1-carnitina (m/z 426), C14-carnitina (m/z 428), C16-carnitina (m/z 456), C16-carnitina de padrão interno (m/z 465), C18:1-carnitina (m/z 482), C18-carnitina (m/z 484), 3-OH-C18:1-carnitina (m/z 498), 3-OH-C18-carnitina (m/z 500). Principais achados de diagnóstico estão indicados por flechas. Por exemplo, na deficiência de acil-CoA de cadeia média, os ésteres de C8-carnitina de cadeia média se acumulam (m/z 344). Na deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa, C14 e ácidos graxos de cadeia longa se acumulam, enquanto, na deficiência de 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (painel inferior), se acumulam ésteres de carnitina de cadeia longa nas formas hidroxi.

Medição de ácidos dicarboxílicos e acilglicinas na urina. Quando a β -oxidação mitocondrial é prejudicada, os ácidos dicarboxílicos, por exemplo adípico, subérico e sebácico, são gerados pela oxidação parcial de ácidos graxos no retículo endoplasmático (β -oxidação) e pela β -oxidação nos peroxissomos. Estes ácidos dicarboxílicos são excretados na urina e o padrão de acidúria orgânica, detectado por cromatografia em fase gasosa, pode ser útil no diagnóstico de um defeito na oxidação dos ácidos graxos. Acilglicinas são formadas no fígado pela combinação de ésteres de acil-CoA e glicina, uma reação catalizada pela glicina-N-acilase. Conjugados de glicina são excretados na urina e podem ser detectados por cromatografia em fase gasosa. Uma análise da diluição isotópica de acilglicinas urinárias tem sido introduzida, o que parece ser um teste muito sensível para a deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia média.

Investigações bioquímicas específicas

Medição do fluxo através de β -oxidação. A medição do fluxo é uma investigação importante para os defeitos na oxidação de ácidos graxos. Existem, no entanto, muitos problemas em determinar com precisão o fluxo em preparações musculares para fins de diagnóstico. Um dos métodos mais frequentemente utilizados mede o $^{14}\text{CO}_2$ formado pela oxidação de ácidos graxos marcados com ^{14}C . Este método é impreciso, já que o $^{14}\text{CO}_2$ só é liberado pela oxidação adicional de acetil-CoA no ciclo do citrato, que é incompleta e não necessariamente proporcional ao fluxo através de β -oxidação. Medição de produtos solúveis em ácido marcados com ^{14}C é um indicador muito melhor do fluxo, mas este método não é apropriado para o meio marcado com ^{14}C e para ácidos graxos de cadeia curta. Uma abordagem alternativa é determinar o $^3\text{H}_2\text{O}$ formado durante a oxidação de ácidos graxos marcados com ^3H . Infelizmente, essa técnica é também limitada em razão de que existem relativamente poucos ácidos graxos ^3H identificados disponíveis. Os perfis de acilcarnitina podem ser estudados em fibroblastos, utilizando a mesma técnica com o uso de manchas de sangue seco.

Medição do transporte de carnitina e da atividade enzimática. A deficiência primária de carnitina, devido a um defeito no transporte de carnitina, pode ser investigada através da medição da absorção marcada de carnitina nos fibroblastos. A atividade da carnitina palmitoiltransferase é medida radioquimicamente. Uma diversidade de diferentes técnicas espectrofotométricas e fluorimétricas tem sido utilizada para medir a atividade da acil-CoA desidrogenase e os métodos de escolha são um ensaio de redução do corante e um ensaio fluorométrico de redução ETF. A atividade de transferência de elétrons da flavoproteína pode ser medida por um ensaio de redução do corante ou por um ensaio catalítico utilizando um doador fisiológico de elétrons, acil-CoA desidrogenase de cadeia média reduzida e uma ETF desidrogenase fisiológica receptora de elétrons. A atividade da flavoproteína transferidora de elétrons desidrogenase pode ser medida por dois métodos diferentes. Uma das medidas avalia a atividade da NADH-ETF redutase anaerobicamente seguida pela redução da flavina ETF_{ox} à semiquinona. A outra medida avalia a coproporcionalização da semiquinona de dois elétrons oxidada e reduzida à ETF de um elétron seguida pelo desaparecimento de fluorescência da flavina ETF_{ox} . A atividade da enoil-CoA hidratase é medida seguindo a hidratação da dupla ligação de ésteres 2-enoil-CoA. A atividade da 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase é medida na direção inversa, seguindo a oxidação de NADH ou na mesma direção ligando a reação com a 3-oxoacil-CoA tiolase. A atividade da 3-oxoacil-CoA tiolase é medida seguindo a diminuição da absorbância resultante do desaparecimento de um complexo enolato de Mg^{2+} utilizando um éster 3-oxoacil-CoA de cadeia longa e a acetoacetil-coA-redutase como substratos.

CONCLUSÃO

A investigação da doença muscular requer uma combinação de investigações clínicas, morfológicas, bioquímicas e de estudos de genética molecular. Os clínicos devem reconhecer os padrões característicos de fraqueza e os achados clínicos importantes associados e, em seguida, decidir quais investigações são apropriadas. Os estudos bioquímicos desempenham parte importante na investigação, particularmente naqueles pacientes com suspeita de miopatias metabólicas. Muitos estudos bioquímicos de rotina estarão disponíveis em todos os hospitais, mas os exames especializados para a investigação de miopatias metabólicas são mais bem realizados em poucos centros de interesse de investigação na doença muscular.

AGRADECIMENTOS

Sou grato aos meus colegas Mike Cullen, Margaret Johnson, Mori Pourfarzam e Bård Krossnes por me fornecerem suas ilustrações e sua experiência e a Petter Sanaker por ler o manuscrito.

Leitura complementar

Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:118–26.

Esta revisão descreve os achados clínicos encontrados nas miopatias metabólicas, particularmente nas doenças mitocondriais.

Chen Y-T. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. editors. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001 Chapter 71.

Esta revisão descreve os achados clínicos e as investigações bioquímicas para os defeitos no metabolismo do carboidrato.

Edwards RHT, Young A, Wiles CM. Needle biopsy of skeletal muscle in the diagnosis and clinical study of muscle function and repair. *N Engl J Med* 1980;302:267–71.

Jackson MJ, Schaefer J, Johnson MA et al. Presentation and clinical investigation of mitochondrial (respiratory chain) disease: a study of 51 patients. *Brain* 1995;118:339–57.

Johnson MA. Skeletal muscle. In: Filipe MI, Lake BD, editors. *Histochemistry in pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990. p. 129–57.

A avaliação morfológica e histoquímica das doenças musculares são descritas neste capítulo.

Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC, editors. *Disorders of voluntary muscle*. 8th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.

Esta é uma abrangente revisão da doença muscular e um excelente volume para referência.

Layzer RB. *Neuromuscular manifestations of systemic disease*. Philadelphia: F A Davis; 1985.

Este livro descreve o envolvimento comum do músculo na doença sistêmica.

McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol* 2010;9:829–40.

Uma revisão das manifestações neurológicas da doença mitocondrial (cadeia respiratória).

Nanji AA. Serum creatine kinase isoenzymes: a review. *Muscle Nerve* 1983;6:83–90

Esta revisão descreve as diferentes formas de creatina quinase e sua relevância na investigação das diversas doenças musculares.

Sherratt HSA, Watmough NJ, Johnson MA, Turnbull DM. Methods used for the study of normal and abnormal skeletal muscle mitochondria. *Methods Biochem Anal* 1988;33:243–335.

Esta revisão descreve a investigação da doença mitocondrial do músculo esquelético.

Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 2002;25:332–47.

Uma revisão abrangente.

APÊNDICE 33.1: O TESTE DO EXERCÍCIO DO ANTEBRAÇO

Este teste consiste em medir a produção de lactato após 1 minuto de exercício, que pode ser executado sob condições isquêmicas ou não. O uso de isquemia em pacientes com alterações na degradação do glicogênio, tais como a doença de McArdle, pode ser associado à rhabdomiólise e deve ser evitado. O teste é o mesmo. Se utilizada, a isquemia é induzida no antebraço pela utilização de um manguito aferidor de pressão que é colocado ao redor do braço e inflado para um pouco acima da pressão sistólica (*nota*: um manguito de confiança é essencial, uma vez que a perda gradual de pressão vai permitir a entrada de sangue fresco).

O indivíduo é convidado a apertar a pera de um esfigmomanômetro (sobressalente) uma vez a cada segundo durante 1 minuto e, em seguida, descansar com a braçadeira ainda insuflada durante 1 minuto para permitir a fuga de lactato para fora dos músculos do antebraço. O manguito é então liberado. As amostras de sangue são tomadas antes de insuflar a braçadeira, imediatamente após a liberação e em intervalos (p. ex., 2, 5, 7 e 12 minutos) após o exercício. A amostra de sangue pré-exercício deve ser retirada sem estase e, para tal, uma pequena cânula (p. ex. borboleta 21-G) é colocada em uma veia antecubital. Estase deve ser necessária para realizar esta coleta, assim, 10 minutos devem ser aguardados para coletar a amostra pré-exercício. As amostras coletadas em anticoagulantes (p. ex., oxalato de fluoreto) devem ser analisadas dentro de 30 minutos. Alternativamente, amostras podem ser misturadas com ácido perclórico gelado.

A resposta normal é de elevação do lactato na primeira amostra após o exercício isquêmico para entre três e cinco vezes as concentrações normais pré-exercício e, em seguida, é de diminuição gradual. Indivíduos saudáveis executam este teste facilmente, mas os pacientes com distúrbios da glicólise muitas vezes têm de parar o exercício, o que se deve à ocorrência de dor e/ou câibras. Nos distúrbios de mobilização do glicogênio ou da glicólise, pouco ou nenhum aumento no lactato venoso será visto. Uma vez que a deficiência da mioadenilato deaminase apresenta quadro clínico semelhante à deficiência de miofosforilase, as concentrações de amônia devem ser simultaneamente avaliadas com as de lactato. Na deficiência de mioadenilato, o lactato sobe normalmente, mas não há nenhum aumento (normal) de amônia. Isso proporciona, também, um controle interno do teste na maioria das vezes, uma vez que a falha na elevação de lactato também pode ser devida a um pobre esforço durante o exercício isquêmico.

Investigação do líquido cefalorraquidiano

Geoffrey Keir • Carrie Chadwick

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

FISIOLOGIA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Formação

Composição

Análise do fluido cisternal ou ventricular

INVESTIGAÇÕES RELEVANTES PARA FISIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA

Coleta e pressão

Aparência

Células

Glicose

Lactato

Proteínas

Proteínas cérebro-específicas

Otorreia e rinorreia de líquido cefalorraquidiano

Pigmento heme e ferritina

Enzimas no LCR

Marcadores de inflamação

Investigações não bioquímicas

INVESTIGAÇÕES BIOQUÍMICAS NAS DESORDENS DO SNC

Infecções agudas

Infecções crônicas

Hemorragia e obstrução

Doenças metabólicas hereditárias

Malignidades

Demência

Análise do fluido cefalorraquidiano em doenças desmielinizantes

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

A paracentese espinal (punção lombar) foi introduzida no final do século XIX para o alívio terapêutico da pressão intracraniana secundária à meningite tuberculosa. Alguns anos depois, no entanto, ela já estava sendo usada para amostrar líquido cefalorraquidiano (LCR) e auxiliar o diagnóstico clínico. As análises realizadas nestes primeiros momentos incluíam a

avaliação microscópica das células e os testes químicos para mensuração de substâncias redutoras, proteínas e cloreto. Ainda hoje, a contagem de células e a mensuração de proteína total e glicose permanecem como base das análises de rotina em amostras de LCR. No entanto, técnicas analíticas modernas tornam possível a detecção quantitativa e qualitativa de uma vasta gama de substâncias bioquímicas. O objetivo deste capítulo é avaliar criticamente o papel dos estudos laboratoriais de LCR na investigação do sistema nervoso central (SNC). Os resultados destas análises devem ser considerados tanto no contexto clínico quanto em conjunto aos resultados de outras investigações, incluindo mensurações por neuroimagem e neurofisiologia.

Alguns pontos devem ser considerados ao se manusear LCR. Apesar do fato de existirem procedimentos bem documentados que irão minimizar o desconforto, incluindo o da cefaleia pós-punção lombar, a expectativa da punção lombar (PL) é algo que causa sofrimento para muitos pacientes. Não ajuda o fato de que, às vezes, mesmo quando realizada por um médico experiente, uma PL satisfatória pode ser difícil e desconfortável e não é isenta de riscos de hemorragia ou infecção epidural ou subdural. Em muitos casos, apenas uma punção lombar pode ser realizada. Uma das razões é que a introdução de uma agulha no saco lombar para coletar o LCR pode levar à contaminação por sangue do LCR restante. Isso pode impossibilitar a obtenção de novas amostras por vários dias – o tempo exato depende do analito a ser estudado e do grau de contaminação do sangue. Existem também razões éticas contra a repetição de um procedimento invasivo por razões triviais. Além disso, nos muito jovens, o volume de LCR que pode ser retirado com segurança é pequeno. Coletivamente, isto demanda grande responsabilidade aos laboratórios de garantir que o máximo de informações relevantes sejam obtidas a partir do fluido disponível e que nenhuma amostra seja desperdiçada ou prematuramente descartada. Além disso, a análise do LCR é multidisciplinar e cabe a laboratórios garantirem que haja a cooperação necessária entre as diversas especialidades da patologia. É fortemente recomendado que os laboratórios elaborem guias para indicarem aos médicos os requisitos da amostra e que estabeleçam protocolos que garantam que todas as amostras excedentes de LCR sejam imediatamente analisadas e corretamente armazenadas. Como todos os fluidos corporais, o LCR é um material potencialmente perigoso e deve ser tratado de forma adequada.

FISIOLOGIA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Formação

No adulto normal, o volume total de LCR é de cerca de 150 mL. O líquido cefalorraquidiano é formado a uma taxa de, aproximadamente, 500 mL/dia, de modo que o fluido é tipicamente substituído cerca de quatro vezes por dia (a cada 6 horas). Bebês e crianças têm volumes de LCR menores que variam de 30-60 mL em um neonato para 100 mL em um pré-adolescente.

Enquanto os plexos coróides que revestem os ventrículos são o principal local de produção de LCR, até 30% do LCR é formado por substituição de fluidos através dos vários leitos vasculares dentro do SNC, tais como os capilares cerebrais e os gânglios da raiz dorsal. Ao contrário do LCR coróide, fluido intersticial percorre todo o cérebro e espinha e, em seguida, difunde-se no LCR.

O fluido cefalorraquidiano formado nos ventrículos laterais passa através do terceiro e do quarto ventrículos para a cisterna magna, de onde circula para fora do espaço subaracnoide e espinal. O espaço subaracnoide situa-se entre as duas leptomeninges, a externa (aracnoide) e a interior (pia-máter), abrangendo todo o cérebro e o canal espinal até a altura da segunda vértebra sacra. O fluxo de LCR da cisterna magna é principalmente para cima e para fora ao longo dos hemisférios cerebrais até o principal sítio de reabsorção através das vilosidades aracnóides, que drenam para os principais seios durais. O fluxo do fundo de saco da medula espinal é relativamente lento. Assim, enquanto o tempo médio de troca do LCR é de aproximadamente 6 horas, a albumina plasmática radiomarcada pode continuar em equilíbrio com LCR lombar durante 1-2 dias.

Composição

Os solutos entram no LCR por uma variedade de processos, incluindo o transporte ativo por mecanismos específicos de transportadores presentes nas células epiteliais coróides, difusão facilitada e difusão passiva.

Componentes do LCR podem ser derivados do plasma a partir das atividades metabólicas das células normalmente presentes no sistema nervoso central ou a partir de células e organismos presentes no LCR, como resultado de processos patológicos.

Análise do fluido cisternal ou ventricular

Enquanto a obtenção mais comum de fluido para análise é o LCR lombar, há ocasiões em que o LCR é obtido de outras regiões, por exemplo a partir de um dos ventrículos laterais (normalmente através de um ventrículo-peritoneal ou *shunt*

ventriculo-extracorporeal), do quarto ventrículo (por punção cisternal) e até mesmo ao redor do córtex. É extremamente importante que a localização anatômica do fluido seja registrada, pois as referências variam para muitos constituintes de acordo com a localização anatômica do LCR.

INVESTIGAÇÕES RELEVANTES PARA FISIOLOGIA E PATOFISIOLOGIA

Coleta e pressão

Detalhes das técnicas de coleta de LCR são bem descritos nos procedimentos médicos práticos ou nos livros didáticos. A pressão hidrostática inicial situa-se entre 80 e 180 mmH₂O quando o paciente se encontra em posição de decúbito lateral. Idealmente, quatro frações sequenciais de LCR devem ser recolhidas em recipientes estéreis de polipropileno. No adulto, um total de 10-12 mL de fluido deve ser retirado, mas no caso de neonatos deve-se retirar 3 mL ou menos. Os recipientes devem ser numerados na ordem de coleta. Normalmente, a fração 1, tomada no tubo de flúor, é usada para glicose (esta fração também pode ser apropriada para a medição de proteína por alguns métodos), frações 2 e 3 são usadas para contagem de células e exames microbiológicos, ou seja, coloração de Gram e cultura, e a fração 4 é utilizada para o ensaio de proteínas específicas e bandas oligoclonais e, se necessário, espectrofotometria (neste caso, o tubo tem que ser protegido da luz desde o momento da coleta). Amostras de sangue para glicose e, no caso de espectrofotometria, para proteína total e bilirrubina devem ser coletadas simultaneamente.

Aparência

O líquido cefalorraquidiano é normalmente cristalino e incolor. O fluido apresenta-se turvo quando há mais do que 200×10^6 leucócitos/L ($200/\text{mm}^3$) ou 400×10^6 eritrócitos/L ($400/\text{mm}^3$). A presença de bactérias ou contaminação por gordura epidural também pode causar turvação da amostra. Formação de coágulos pode ocorrer quando as concentrações de proteína são marcadamente elevadas; quando a fonte de proteínas é o sangue, então, pelo menos, $1.000.000 \times 10^6$ hemácias/L ($10^6/\text{mm}^3$) são necessárias para que a coagulação ocorra. O líquido cefalorraquidiano pode ter coloração amarelada pela bilirrubina ou, raramente, por carotenoides, vermelha (ou mais geralmente rosa/laranja) por oxi-hemoglobina ou marrom por meta-hemoglobina. Descoloração amarelada do LCR é chamada *xantocromia*, um termo que tem sido frequentemente utilizado para abranger as cores, transmitidas por meio tanto da bilirrubina e oxi-hemoglobina. Uma vez que a presença da oxi-hemoglobina e da bilirrubina é mais apropriadamente detectada por espectrofotometria, o termo xantocromia deve ser evitado quando esta técnica é utilizada para minimizar a confusão.

Células

A contagem total de leucócitos no LCR de um adulto normal é raramente maior que 5×10^6 células mononucleares/L (linfócitos e monócitos). A presença de até um único leucócito polimorfonuclear (neutrófilos, polimorfo) no LCR deve ser um motivo de preocupação em um adulto. Em neonatos, no entanto, a contagem normal de células é de menos de $30 \times 10^6/\text{L}$ (predominantemente polimorfos), com menos de 10×10^6 linfócitos/L. As alterações que ocorrem na presença de infecções do SNC constituem uma parte importante do diagnóstico inicial e serão consideradas posteriormente.

Eritrócitos não estão normalmente presentes no LCR. Eles aparecem tanto após trauma dos vasos sanguíneos durante PL quanto após uma hemorragia intracraniana. A PL traumática ocorre quando a agulha lesiona um vaso sanguíneo durante sua passagem através do espaço vascular epidural, introduzindo assim o sangue diretamente no saco lombar, e estima-se que ocorre em 15-20% de todas as PL. Contaminação traumática complica a interpretação de dois modos:

- O primeiro é na investigação da suspeita de hemorragia intracraniana, especialmente hemorragia subaracnoide. Após a hemorragia, o LCR mostrará coloração igual em todas as amostras, enquanto uma coleta traumática normalmente resulta em LCR que tem marcação no início mas aparece limpo nas frações subsequentes. No passado, isso foi confirmado através da realização de contagens de hemácias nos frascos de coletas individuais. Enquanto o indivíduo que executou o PL pode muitas vezes ter uma opinião sobre se a punção foi ou não traumática, tanto impressão clínica quanto contagem sequencial de células vermelhas do sangue têm demonstrado não serem confiáveis. A utilização de tais elementos para fundamentar uma hemorragia intracraniana deve ser evitada e, se espectrofotometria para a detecção de oxi-hemoglobina e bilirrubina não estiver disponível ou equivocada, a presença ou ausência de células vermelhas é utilizada para direcionar outras investigações.
- O segundo está na interpretação da contagem de leucócitos (CL) no LCR. Normalmente, um aumento no número de leucócitos é uma indicação de infecção, mas depois de uma punção traumática, os leucócitos são mais prováveis de serem provenientes a partir da contaminação sanguínea. Quando uma leucocitose no LCR é suspeita, apesar de uma

coleta traumática, a contagem de leucócitos prevista pode ser comparada com a observada, como se segue:

$$\text{CL prevista} = \text{contagem de eritrócitos no LCR} \times (\text{CL sanguínea} / \text{contagem sanguínea de eritrócitos})$$

Uma razão da CL observada (O) para prevista (P) maior do que 1 implica em leucocitose do LCR. Há uma sobreposição significativa de causas para os valores O:P entre 0,75 e 1,0. Entretanto, uma razão O:P de <0,1 é altamente preditiva em termos de exclusão de infecção.

Glicose

O cérebro não tem nenhum estoque significativo de glicogênio e, portanto, é totalmente dependente do fornecimento da glicose sanguínea para satisfazer as suas necessidades. Embora o cérebro seja apenas 5% da massa total do corpo, ele utiliza 20% da glicose disponível a partir do sangue. As concentrações de glicose no líquido cefalorraquidiano só podem ser interpretadas significativamente em relação à concentração plasmática, mensurada em uma amostra idealmente coletada em até 15 minutos após a PL. A glicose no líquido cefalorraquidiano é derivada somente da glicose plasmática, sendo normalmente 60-80% da concentração desta última, embora, para os primeiros seis meses de vida, a concentração de glicose no LCR possa ser igual à do plasma. A razão LCR: glicose plasmática cai abaixo de 0,6 em uma série de condições e este achado pode auxiliar o diagnóstico. São observadas reduções mais notáveis em meningites bacterianas, em tuberculoses e algumas meningites fúngicas, e em hipóxia, enquanto que a razão é geralmente normal na meningite viral. A causa exata da redução da razão LCR: glicose plasmática ainda não está esclarecida e será discutida a seguir. Seja qual for a causa, uma razão reduzida indica, geralmente, uma doença meníngea difusa e generalizada. Um resultado falso negativo pode ser obtido se o paciente recebeu previamente tratamento com antibióticos.

A glicose é transferida para o LCR por um sistema transportador de membrana específico. No adulto, a proporção habitual é mantida até o máximo da concentração de glicose plasmática de 20 mmol/L (360 mg/dL). Para concentrações de glicose plasmáticas mais elevadas do que esta, a concentração de glicose no LCR não sobe ainda mais provavelmente devido à saturação do sistema de transporte. Em hiperglicemia severa, por conseguinte, a glicose no LCR pode parecer desproporcionalmente baixa em relação à do sangue. É importante que esta não seja interpretada como evidência de infecção. Além disso, o LCR leva normalmente 2 a 4 horas para equilibrar completamente uma mudança de glicose do sangue. Em um paciente diabético que recebeu administração recente de insulina ou um agente hipoglicêmico oral, é possível um achado paradoxal na concentração de glicose no LCR, que será mais elevada do que a da amostra pareada de sangue.

Lactato

A concentração de lactato no líquido cefalorraquidiano é normalmente <2,5 mmol/L (22 mg/dL). As concentrações são controladas de forma independente daquelas do sangue arterial, indicando que há um produto do metabolismo interno do SNC. Um aumento na concentração de lactato no LCR é observado na hipóxia cerebral (p. ex., na sequência de um enfarte cerebral) e, sobretudo, no tratamento da meningite bacteriana, quando é frequentemente associada a uma diminuição na concentração de glicose no LCR. Elevações nas concentrações de lactato no LCR foram demonstradas em pacientes com distúrbios hereditários na cadeia mitocondrial de transporte de elétrons envolvendo o complexo piruvato desidrogenase, que dá origem às miopatias mitocondriais. Naqueles com sintomas predominantemente neurológicos, as concentrações de lactato podem estar aumentadas apenas no LCR.

Proteínas

A eletroforese bidimensional de proteínas do LCR revela 200-300 pontos, dos quais cerca de metade correspondem a 34 proteínas identificadas de forma não ambígua. Quase todas as proteínas dão origem a múltiplos pontos devido à heterogeneidade resultante das várias combinações de glicosilação, fosforilação e variantes de splice. As proteínas no LCR podem ser agrupadas da seguinte forma:

- aquelas decorrentes de proteínas plasmáticas que cruzaram as barreiras sangue-LCR
 - aquelas sintetizadas no cérebro e secretadas para o LCR
 - aquelas normalmente presentes no interior das células do SNC que vazaram para o LCR conseqüente a danos celulares.
- Proteínas dentro deste grupo estão geralmente presentes em apenas quantidades vestigiais.

A [Tabela 34.1](#) lista as dez proteínas com as maiores concentrações no LCR e no plasma.

LCR	Concentração média (mg/L)	Plasma	Concentração média (g/L)
Albumina	250	Albumina	45
β - Trace (prostaglandina D-sintetase)	25	IgG	10
IgG	20	Fibrinogênio	3
Transthyretin	17	Transferrina	3
Transferrina	14	α ₂ -Macroglobulina	2,5
α ₁ Antitripsina	8	Apolipoproteína A	2
Apolipoproteína A	6	IgA	2
γ-Trace (cistatina-C)	6	Haptoglobina	1,5
Orosomucoide	3,5	α ₁ -Antitripsina	1,5
Hemopexina	3	Fator C3 do complemento	1,5

Cerca de 80% da concentração total de proteínas no LCR são derivadas das proteínas plasmáticas que foram passivamente difundidas através das várias barreiras sangue-LCR. O restante compreende proteínas que são sintetizadas dentro do SNC (Fig . 34.1). Algumas proteínas do plasma, tais como a transferrina, são submetidas a transferência mediada por receptores. As células do plexo coroide também sintetizam transferrina e pré-albumina, de modo que a concentração de LCR é função de vários fatores. Na área da saúde, dois fatores influenciam as concentrações de LCR das proteínas individuais derivadas do plasma no LCR. Um deles é o grau de permeabilidade à proteína da combinação de barreiras sangue-LCR, que é inversamente proporcional ao raio de Stokes da proteína. O outro é a concentração plasmática da proteína: em geral, a concentração de LCR é diretamente proporcional à do plasma e inversamente proporcional ao tamanho molecular.

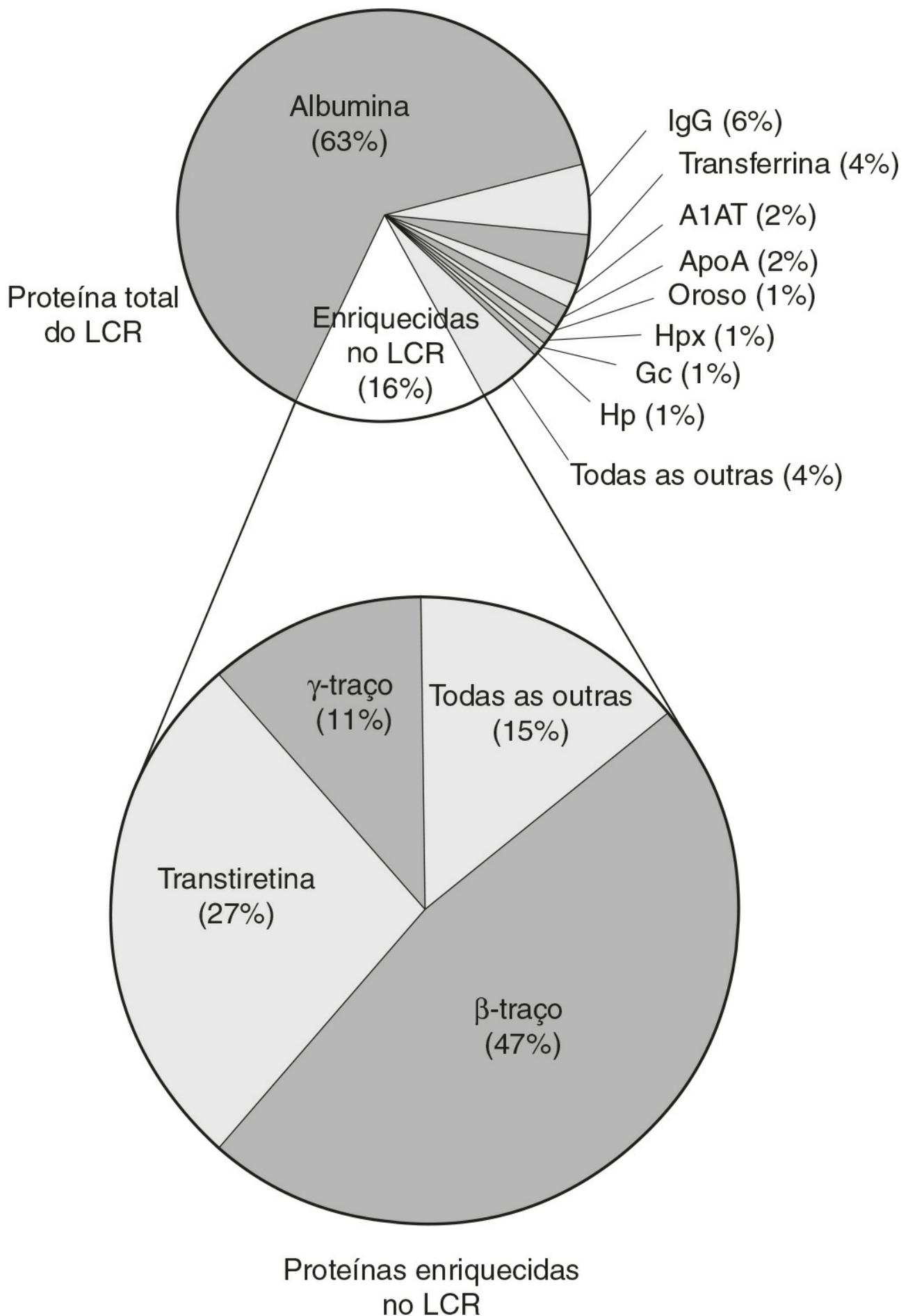


FIGURA 34.1 ■ Composição proteica do LCR mostrando as proteínas que são derivadas do plasma e aquelas que são sintetizadas no SNC.

Todas as proteínas plasmáticas mensuradas frequentemente estão presentes no LCR, demonstrando a ausência de um limite superior de tamanho molecular para exclusão pelas barreiras sangue-LCR. Na saúde, toda albumina e imunoglobulina do LCR

vêm do plasma. A albumina contribui para 50-60% da proteína total do LCR lombar e está presente numa concentração de cerca de 1/250 em relação ao plasma. A permeabilidade da barreira altera com a idade; refletida pelas concentrações totais de proteína e albumina no LCR (Tabela 34.2). A concentração de albumina (e, portanto, a de proteína total) também aumenta a partir de ventrículo para as regiões lombares, refletindo a mudança na permeabilidade das barreiras sangue-LCR ao longo do eixo do SNC e o longo tempo necessário para o equilíbrio do LCR lombar com o plasma.

TABELA 34.2 Valores relacionados com a idade para proteína total, albumina e IgG do LCR lombar

Idade	Proteína total do LCR (mg/L)	Albumina do LCR (mg/L)	IgG do LCR (mg/L)
Pré-termo		Dados confiáveis não disponíveis	Dados confiáveis não disponíveis
27-32 semanas	1.390 (770)		
32-36	1.200 (490)		
36-40	930 (290)		
Termo			
0-1 semanas	770 (160)		
1-4	660 (160)		
1-3 meses	450 (130)		
3-6	290 (40)		
6-12	270 (70)		
1-16 anos	220 (50)		
17-30	367 (63)	170 (46)	17 (4)
31-40	363 (61)	179 (50)	21 (7)
41-50	433 (79)	204 (57)	24 (8)
51-60	479 (94)	242 (56)	27 (9)
61-77	526 (132)	238 (73)	26 (9)

Os valores representam a média e o (desvio padrão).

As concentrações de proteínas totais no líquido cefalorraquidiano podem aumentar em duas circunstâncias:

- quando existe um aumento da permeabilidade das barreiras sangue-LCR, mais geralmente devido a uma infecção (p. ex., meningite) ou a condições inflamatórias auto-ímmunes (p. ex., síndrome de Guillain-Barré, que é particularmente caracterizada por um LCR acelular e uma concentração de proteína > 1 g/L)
- quando há uma redução de fluxo de LCR espinal, tal como ocorre com um bloqueio parcial ou completo do fluxo de LCR para baixo da coluna (p. ex., devido a um disco intervertebral prolapsado, um abscesso ou um tumor da medula). Nesta circunstância, há um aumento no equilíbrio do LCR com plasma, muitas vezes acompanhado por um aumento inflamatório na permeabilidade. Na síndrome Froin, há bloqueio espinal completo no fluxo de LCR, geralmente devido a um tumor espinal; estagno distal em bloco do líquido cefalorraquidiano, o que, eventualmente, permite o equilíbrio completo do LCR com o plasma, levando a concentrações de proteína que são semelhantes em ambos os fluidos.

Uma revisão abrangente do papel da análise de proteínas do LCR na investigação de doenças do SNC está inclusa na lista de leituras adicionais.

Avaliação da permeabilidade da barreira hemato-encefálica e redução do fluxo do fluido

Mensurações das concentrações de proteína total, albumina e macroglobulina α_2 , e eletroforese foram defendidas como investigações necessárias para a avaliação da permeabilidade de barreira. A proteína total foi a mais utilizada e deve ser interpretada contra uma referência relacionada aos intervalos etários. Alguns autores defendem uma correção quando o sangue está presente devido a uma punção traumática, recomendando a subtração de 10 mg/L para cada 1.000×10^6 eritrócitos/L. A contagem de células e a determinação proteica devem ser realizadas na mesma amostra de LCR e não deve haver qualquer grau de lise celular, que de outro modo tornaria a correção nula. A correção assume uma proteína plasmática total e hematócrito normais, ao mesmo tempo que deve ser usada com cuidado, fornece uma medida aproximada do grau em que a concentração da proteína do LCR pode ser aumentada como consequência da adição de sangue proveniente de qualquer fonte.

A albumina é o melhor indicador de disfunção da barreira, por três razões:

- não é sintetizada normalmente pelo cérebro, ao contrário de algumas das proteínas que contribuem para a proteína total do LCR
- é uma proteína homogênea, ao contrário da proteína total, que é composta por proporções variáveis de diversas proteínas
- a sua concentração tem um menor grau de dependência da idade do que a da proteína total.

Apesar de concentrações de proteína de LCR refletirem as concentrações plasmáticas, geralmente não há vantagem discriminatória a ser obtida pela relação entre os valores de LCR para aqueles de plasma. A escolha entre proteínas totais e albumina dependerá tanto do exame que estiver disponível, de um adequado padrão analítico adequado, quanto do custo. Programas de garantia de qualidade indicam imprecisão analítica global semelhante para proteínas totais e albumina. Experiência de utilizar albumina como uma alternativa para a proteína total é, um tanto, ainda, limitada.

Síntese de imunoglobulina intratecal

A síntese intratecal de imunoglobulinas ocorre quando os linfócitos B são induzidos a migrar do sangue para o cérebro. Uma vez que estas células são sequestradas no cérebro, a produção local de citocinas resulta em uma expansão clonal e em diferenciação em plasmócitos, que começam a secretar imunoglobulinas intratecais. A síntese intratecal de imunoglobulina ocorre em uma ampla variedade de doenças neurológicas, mas está normalmente associada com a esclerose múltipla, outras doenças autoimunes e infecções do SNC. A imunoglobulina mais amplamente estudada é a IgG que está associada principalmente com condições subagudas e crônicas.

Índice proteico no líquido cefalorraquidiano. A abordagem geral para detectar a síntese intratecal baseia-se no fato de que é possível calcular a concentração esperada no LCR para qualquer proteína, se a concentração plasmática da proteína e a integridade das barreiras sangue-LCR são conhecidas. A integridade da barreira sangue-LCR é dada pelo quociente LCR/plasma para a albumina. Se as barreiras sangue-LCR estão intactas, o quociente de albumina é tipicamente $<7 \times 10^{-3}$; conforme as barreiras se tornam progressivamente lesionadas, o quociente sobe, permitindo a passagem de albumina do sangue para o LCR. Desregulação das barreiras também fará com que as proteínas em questão extravasem do plasma para o LCR – mas o quociente LCR/plasma para aquela proteína permanece mais ou menos proporcional ao da albumina, assumindo que não há síntese local. Se ocorre síntese local de proteína, então o quociente da proteína aumentará em relação ao da albumina. Assim, a proporção do quociente da proteína para o quociente da albumina vai estar aumentada quando ocorre síntese local.

A proporção de quocientes é conhecida como o índice proteico e é dada por:

$$\text{Índice proteico} = \frac{\text{proteína LCR}}{\text{proteína plasmática}} \times \frac{\text{albumina plasmática}}{\text{albumina LCR}}$$

Este método foi amplamente utilizado no passado para avaliar a síntese intratecal de IgG, mas agora tem sido substituído pelo exame de bandas oligoclonais de IgG no LCR.

Bandas oligoclonais

IgG sintetizada localmente demonstra diferenças qualitativas daquela normalmente presente. Após a eletroforese do soro, a região normal de gamaglobulina é revelada como uma mancha difusa. Como as gamaglobulinas do LCR são normalmente derivadas do plasma, elas apresentam um padrão semelhante na eletroforese. Quando a síntese local está presente, no entanto, a eletroforese do LCR mostra várias bandas discretas que são sobrepostas com o IgG difuso de fundo. Estas bandas não são observadas no soro. Acredita-se que essas bandas representem o produto de um número limitado de clones de plasmócitos presentes no SNC. O padrão é referido como bandas de IgG oligoclonal. Devido à sua alta resolução, a focalização isoelétrica (IEF) é o método de escolha para a detecção de bandas oligoclonais (Fig. 34.2). Bandas oligoclonais de IgM e cadeias leves livres κ e γ podem ser detectadas de forma análoga ao IgG.

Alguns artigos discutindo os méritos relativos dessas abordagens (qualitativa contra quantitativa) são fornecidos na lista de leitura adicional. As evidências indicam que a detecção de bandas oligoclonais é significativamente mais sensível do que a mensuração do índice de IgG pela detecção da síntese intratecal. A razão é simples: devido à variação populacional e à imprecisão composta dos quatro imunoenaios necessários para calcular o índice de IgG, a concentração de IgG no LCR precisa aumentar substancialmente antes do índice ser considerado anormal. Bandas oligoclonais, pelo contrário, podem ser detectadas quando as bandas individuais constituem apenas 1-2% da concentração de IgG total no LCR. Uma amostra de soro deve ser analisada simultaneamente com o LCR de modo que as imunoglobulinas oligoclonais presentes no LCR possam ser mostradas como únicas no LCR, em oposição às que têm origem no plasma e que são difundidas através das barreiras sangue-LCR (Fig. 34.2).

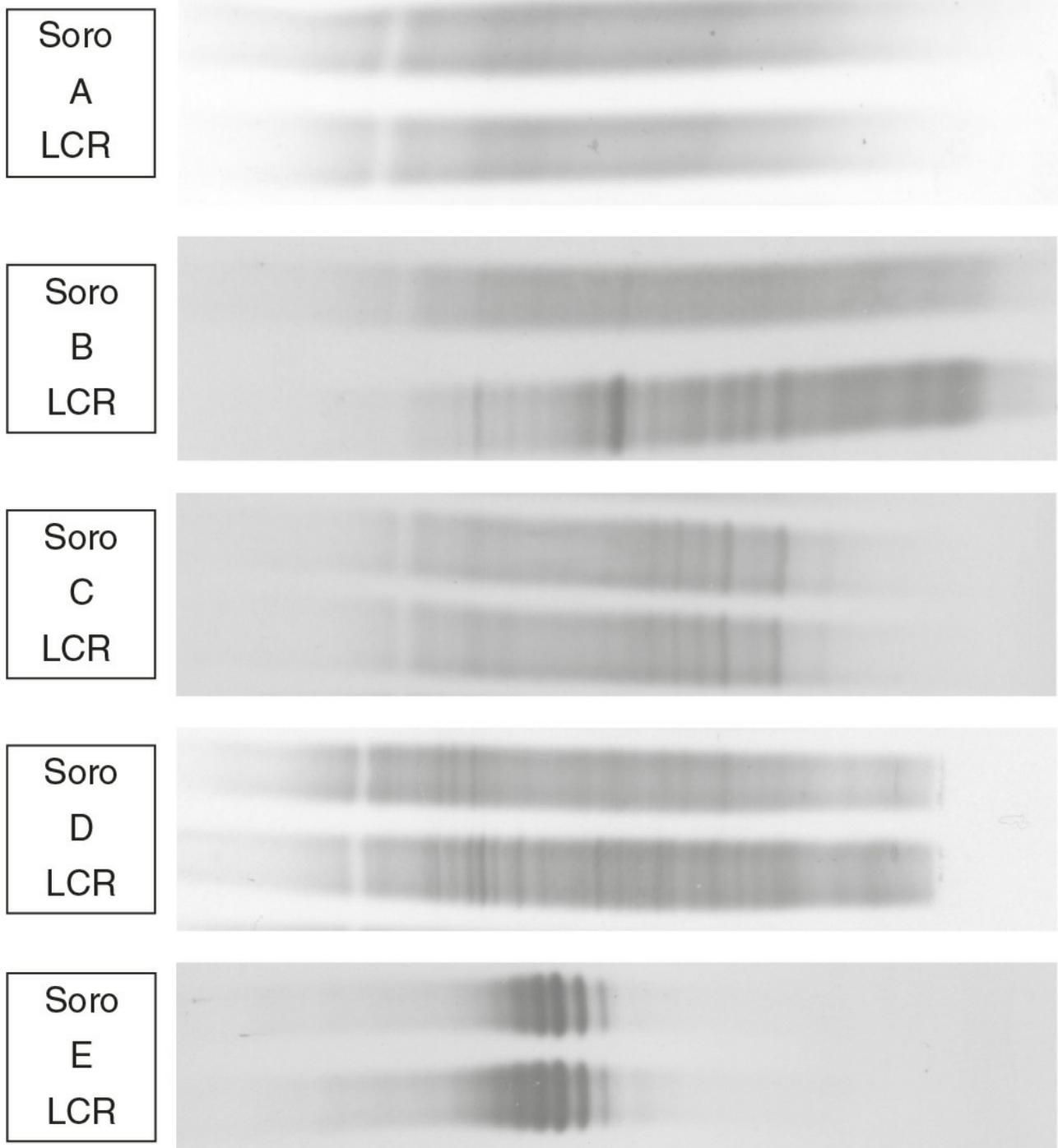


FIGURA 34.2 ■ Focalização isoelétrica (IEF) do soro e LCR mostrando 5 padrões básicos. (A) Padrão policlonal normal no LCR e no soro. (B) IgG oligoclonal no LCR, ausente no soro, típico da síntese de IgG local (intratecal). (C) Bandas oligoclonais no LCR e no soro, com distribuição idêntica de bandas (espectro). Este é chamado de padrão de "espelho" e é indicativo de uma síntese clonal de IgG sistêmica, mas não intratecal. (D) Aqui há bandas oligoclonais no LCR e no soro, mas há bandas adicionais no LCR que não estão presentes no soro, indicativo de sínteses clonais de IgG sistêmicas e intratecais adicionais. (E) Bandas idênticas no LCR e no soro. O padrão mostra a aparência de escada com espaçamento idêntico entre bandas adjacentes. Isso destaca as características de uma gamopatia monoclonal.

Proteínas cérebro-específicas

Mensurações das concentrações de proteínas sintetizadas por células no interior do SNC e liberadas no LCR durante a inflamação ou a destruição celular são agora ferramentas concretamente estabelecidas para o diagnóstico de doença neurológica. Muitas vezes descritas como proteínas específicas do cérebro, são mais corretamente referidas como as proteínas enriquecidas no cérebro. Elas incluem proteínas tais como a proteína ácida fibrilar glial (GFAP), produzida pelos astrócitos; S100, produzida pelas células da glia; 14-3-3, uma proteína citoplasmática neuronal; tau e tau fosforilada, produtos do citoesqueleto neuronal; e os componentes amiloides $A\beta^{+40}$ e $A\beta^{1-42}$.

A proteína ácida glial fibrilar é um componente do citoesqueleto de astrócitos. Quando astrócitos são danificados ou submetidos à ativação em resposta a uma variedade de citocinas mensageiras, GFAP pode ser liberada no compartimento

extracelular de onde se difunde para o LCR. Uma elevada concentração de GFAP no LCR geralmente indica danos astrócitos e/ou astrocitose reativa.

Todas as células do corpo expressam diferencialmente a família S100 de proteínas, das quais 14 são atualmente conhecidas. Elas são encontradas no citoplasma e todas sofrem alterações conformacionais em resposta à ligação de cálcio. Elas também podem interagir com enzimas-chave em uma variedade de vias metabólicas. Desta forma, os fluxos de cálcio dentro da célula são capazes de modular a atividade metabólica. No cérebro, o homodímero S100 β , produzido por células microgliais, é o membro mais importante. Uma alta concentração de LCR de S100 β está associada com a glicose. Além disso, o monômero S100 β atua como uma citocina e é liberado por células microgliais em resposta aos mediadores inflamatórios. É digno de nota que, em altas concentrações, o S100 β pode induzir a apoptose celular. À medida que a concentração de LCR representa uma média global da produção de todo o cérebro, pode haver concentrações elevadas regionais que causam a morte celular que podem não ser sempre detectadas por análise do LCR lombar.

As proteínas 14-3-3 derivam seu nome de um sistema de classificação com base na separação por combinação de cromatografia e das coordenadas do ponto original da proteína na eletroforese em gel bidimensional. Mais uma vez, há uma família de pelo menos dez membros, dos quais a 14-3-3 γ é a isoforma mais importante no sistema nervoso central. As proteínas 14-3-3 são citosólicas e interagem de forma reversível com uma vasta gama de ligantes. O seu principal papel fisiológico é ligar a região citoplasmática dos receptores da superfície celular com as suas moléculas efetoras intracelulares (geralmente enzimas precursoras). As proteínas 14-3-3 são ubíquas nas células e podem compor até 1% da concentração total de proteína intracelular. Assim, as proteínas 14-3-3 são marcadores úteis de rompimento celular e 14-3-3 γ é particularmente útil na neurologia, uma vez que está associada principalmente com os neurônios. A 14-3-3 γ é um marcador confiável da perda de células neuronais: quando essa perda ocorre rapidamente e extensivamente, valores elevados de LCR são encontrados em síndromes neurológicas paraneoplásicas, encefalites virais e condições neurodegenerativas (tais como a doença esporádica de Creutzfeldt-Jakob, CJD). Não é útil em condições em que a perda de células neuronais ocorre lentamente, mas progressivamente (por exemplo, na doença de Alzheimer), porque a taxa à qual é libertada não é mais rápida do que aquela em que é eliminada no LCR.

A proteína tau e a tau fosforilada são componentes do citoesqueleto neuronal. A fosforilação de tau é enzimática e controla a extensão em que a proteína é incorporada no citoesqueleto. Tau pode ser fosforilada em vários locais, e, em certas condições, a tau hiperfosforilada é encontrada. Ainda não é claro se a hiperfosforilação é causa ou consequência das condições subjacentes. O aumento das concentrações de tau total e tau hiperfosforilada está associado à formação dos emaranhados neurofibrilares que são vistos em várias doenças neurodegenerativas, especialmente a doença de Alzheimer.

A β 1-40 e A β 1-42 são dois fragmentos proteolíticos da proteína A β (que significa proteína amiloide β). A β é uma proteína constitutiva que é expressa por quase todas as células do SNC. O metabolismo normal de A β a obriga a sofrer clivagem proteolítica altamente específica para formar produtos que são altamente solúveis e prontamente removidos. Em algumas doenças neurodegenerativas, entretanto, a proteólise é aberrante, dando origem a fragmentos maiores e insolúveis, que se acumulam sob a forma de amiloide extracelular. A β 1-40 e A β 1-42 são dois dos fragmentos normais que contêm 40 e 42 aminoácidos, respectivamente. Em algumas formas de demência, incluindo a doença de Alzheimer, há uma *diminuição* na concentração de LCR tanto A β 1-40 e A β 1-42, o que reflete o fato de que estes componentes, em vez de estarem sob a forma solúvel (e, portanto, mensurável no LCR), estão presentes como fragmentos insolúveis que são depositados no SNC.

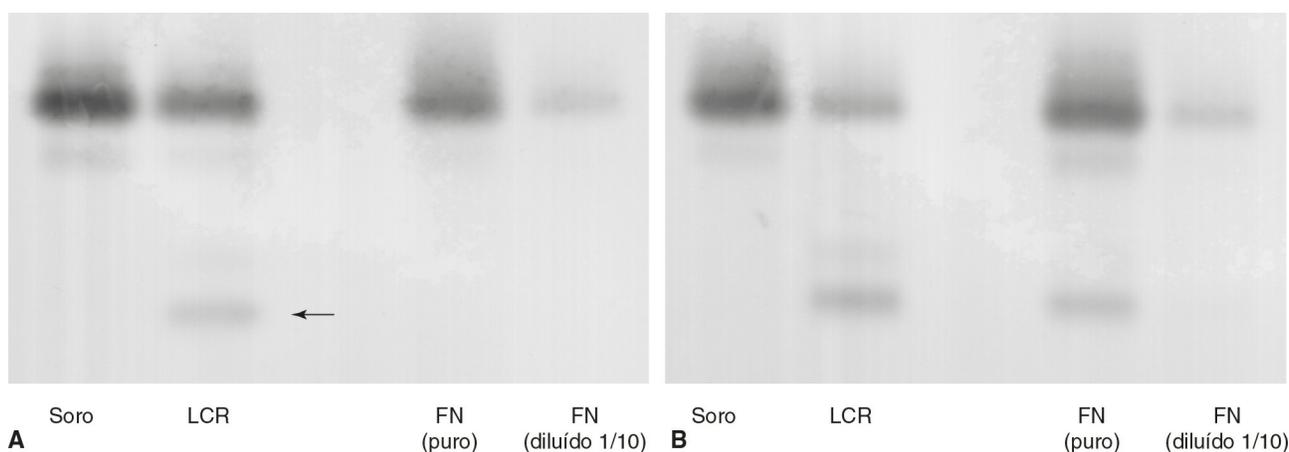


FIGURA 34.3 ■ Glicofornas das transferrinas na detecção de rinorreia de LCR. (A) pista 1, soro controle; pista 2, LCR controle; pista 3 e pista 4, uma amostra de fluido nasal (FN) que não contém LCR. A banda de asialotransferrina é indicada pela seta. (B) pista 1, soro controle; pista 2, LCR controle; pista 3 e pista 4, fluido nasal contendo LCR. Em cada caso, a amostra de fluido nasal é aplicada de forma não diluída e diluída a 1/10.

Otorreia e rinorreia de líquido cefalorraquidiano

O extravasamento do LCR da cavidade intracraniana pode ser potencialmente grave e normalmente ocorre após fraturas de crânio, como complicação em cirurgia intracraniana, ou por infecções ou neoplasia, e também pode ocorrer espontaneamente. O líquido cefalorraquidiano é caracterizado pela presença de uma banda β_2 -transferrina. É muitas vezes denominado de *tautransferrina*, mas, como existe o risco de confusão com as outras proteínas tau (ver anteriormente), é preferido o uso do nome *asialotransferrina*. A asialotransferrina é uma forma dessializada da transferrina. No sangue, a transferrina dessializada é rapidamente removida (meia-vida de 20 minutos) pelo receptor asialoglicoproteína, que está presente nas células do fígado e do sistema reticuloendotelial. O receptor asialoglicoproteína não é expresso no SNC, de modo que asialotransferrina acumula no LCR. No LCR normal, a asialotransferrina constitui cerca de 25% da transferrina total. A asialotransferrina não está presente em grande quantidade em plasma, secreções nasais, lágrimas, saliva ou outros fluidos que potencialmente possam causar confusão. A asialotransferrina é facilmente detectada por imunofixação ou *western blot* seguidos por eletroforese (Fig. 34.3). Outras proteínas têm sido utilizadas, incluindo a transtirretina (pré-albumina), β -traço (prostaglandina D-sintase) e γ -traço (cistatina C). Estas não são específicas do LCR e quantidades detectáveis de todas são encontradas no plasma normal, assim, a interpretação das concentrações no líquido é difícil. Ambas as mensurações das concentrações de glicose e de cloreto têm demonstrado não terem o poder de discriminação da asialotransferrina e devem ser descontinuados.

Pigmento heme e ferritina

A oxi-hemoglobina e a bilirrubina aparecem no LCR de uma forma dependente ao tempo da hemorragia intracraniana. A oxi-hemoglobina é liberada durante a lise das células *in vivo*, aparecendo dentro de algumas horas. Em seguida à divisão do heme e da globina, o heme é metabolizado em biliverdina por uma heme oxigenase induzível, seguida de uma redução em bilirrubina por uma biliverdina redutase; ambas as enzimas estão presentes em células do SNC. Embora estudos em animais indiquem que a indução da enzima é máxima em 12 horas, isto não corresponde necessariamente à certeza de que um aumento da bilirrubina no LCR será observável em todos os pacientes 12 horas depois da hemorragia, devido à variação biológica inevitável que ocorre e às possíveis diferenças entre espécies. Evidências de um estudo aparentemente definitivo, em que as concentrações de bilirrubina no LCR tiveram um aumento de 12h em todos os 111 pacientes após uma hemorragia intracraniana comprovada, têm de ser vistas com cautela considerando que há uma definição ambígua de xantocromia neste estudo. A oxihemoglobina também é liberada pela lise de eritrócitos. Embora os estudos iniciais tenham indicado que o grau de lise é proporcional à contagem de células e ao tempo entre a separação do sobrenadante das células por centrifugação, estudos mais recentes indicam que a formação *in vitro* da oxihemoglobina não pode ser predita de forma confiável. A baixa concentração de bilirrubina presente normalmente no LCR surge a partir da passagem da bilirrubina ligada à albumina do plasma ao LCR e, por isso, aumenta se a bilirrubina ligada à albumina plasmática e/ou a albumina no LCR estiverem aumentadas. Sob certas circunstâncias, pode ser feita uma previsão para determinar a ocorrência de uma hemorragia intracraniana.

A liberação de ferro a partir de heme também estimula a síntese de ferritina pelo SNC, com posterior passagem ao LCR.

Exame do LCR para heme e bilirrubina

O método recomendado atualmente para a detecção de heme e de bilirrubina no LCR é a espectrofotometria, que deve cobrir a gama de 350-600 nm. Uma série de provas indica que a inspeção visual do LCR para xantocromia não é um método confiável de confirmar uma hemorragia intracraniana, porque é insensível, subjetiva, não quantitativa, não faz a distinção entre oxihemoglobina e bilirrubina e não fornece nenhum registro objetivo da detecção. Métodos químicos diretos de mensuração da concentração de bilirrubina no LCR necessitam ser avaliados com rigor, como se faz com a mensuração da concentração de ferritina no LCR na investigação da hemorragia intracraniana.

Enzimas no LCR

A mensuração das atividades enzimáticas no LCR era comum. Por exemplo, o aumento da lactato desidrogenase (LDH) foi relatado como sendo o marcador mais sensível e mais precoce do que a concentração de glicose na detecção pelo LCR de meningite bacteriana. Infelizmente, no entanto, há uma sobreposição significativa entre casos diagnosticados com meningite bacteriana e meningite asséptica/viral. Além disso, falsas elevações da atividade LDH ocorrem em LCR contaminados com eritrócitos. A atividade da lactato desidrogenase é também aumentada na presença de vários tumores primários do SNC, quando existe disseminação metastática das meninges e quando envolve o aumento predominantemente das isoenzimas LDH4 e LDH5.

A β -glucuronidase, a creatina quinase BB (CKBB), a enolase neurônio-específica (NSE), a isomerase da glicose-6-fosfato (G6PI) e a alanina aminotransferase (ALT) são outras enzimas intracelulares conhecidas que são liberadas no LCR por diversos tumores primários e metastáticos. A creatina quinase BB e a NSE também aumentam durante a isquemia e em várias meningoencefalites cerebrais, limitando assim as suas especificidades. A lesão cerebral isquêmica pode ser reversível ou permanente. Embora os pacientes que sofrem grandes eventos isquêmicos tendam a ter atividades mais elevadas de CKBB, LDH, NSE e ALT no LCR, a discriminação entre os danos reversíveis e permanentes geralmente requer uma coleta em série do LCR e, mesmo assim, o valor preditivo é baixo.

A enzima de conversão de angiotensinogênio (ECA) é um marcador putativo do envolvimento neurológico na sarcoidose. Cuidados devem ser tomados para corrigir a atividade da ECA, que pode estar aumentada na sarcoidose sistêmica, e para corrigir extravasamentos pela barreira sangue-LCR usando albumina ou a proteína total do LCR. A sensibilidade do teste é baixa e o diagnóstico de neurosarcoidose, na ausência de histologia positiva do SNC, permanece presuntivo com base na evidência de inflamação do SNC, da sarcoidose sistêmica e da exclusão de diagnósticos alternativos.

Nos últimos tempos, a mensuração da atividade enzimática no LCR geralmente tem dado lugar aos imunoenaios quantitativos, que medem as enzimas em termos de massa proteica. A utilização de anticorpos significa também realizar imunoenaios específicos das isoformas, que oferecem vantagens significativas em termos de determinação do tecido de origem em relação à mensuração mais grosseira da sua atividade global.

Marcadores de inflamação

Neopterin é a forma oxidada da D-7,8-dihidroneopterin, que é produzida por macrófagos quando estimulados por interferon- γ liberado por células T ativadas. O aumento das concentrações em fluidos corporais é observado após infecções virais, bacterianas e fúngicas, bem como outras imunopatologias mediadas por células, tais como a doença celíaca. As concentrações de neopterin no líquido cefalorraquidiano são normalmente muito baixas, pois pterinas não atravessam facilmente a barreira hemato-encefálica. O aumento nas concentrações de neopterin no LCR reflete, portanto, a presença da microglia ativada, as células equivalentes a macrófagos no SNC.

Existe interesse na mensuração de concentrações de neopterin no LCR (e de dihidroneopterin, que pode ser a forma predominante no LCR, embora seja mais difícil de mensurar) como um marcador não específico da atividade imune celular no SNC. Aplicações particulares incluem a monitorização da resposta em pacientes com esclerose múltipla para o tratamento, a detecção de possíveis infecções do sistema nervoso central em indivíduos imunocomprometidos, tais como aqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDs), e o estabelecimento de evidência de infecções quando os agentes etiológicos são difíceis de isolar.

β 2-Microglobulina (β 2M) é uma proteína de 11.800 Da que é ligada de forma não covalente às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I. É expressa na superfície de todas as células nucleadas, mas em maior concentração em linfócitos e macrófagos ativados. As concentrações no líquido cefalorraquidiano de β 2M aumentam com a idade e não parecem estar correlacionadas com as concentrações plasmáticas em doenças que afetam o SNC. O aumento das concentrações de β 2M no LCR ocorre em condições associadas com a presença de linfócitos ativados no SNC ou com o aumento da proliferação e de sua reposição. A mensuração da concentração de β 2M no LCR tem mostrado ser importante na detecção precoce de linfomas metastáticos e na propagação de leucemias ao SNC. Embora tanto a neopterin quanto a β 2M sejam marcadores potencialmente valiosos de resposta inflamatória do SNC, a sua utilização como marcadores de patologias específicas provavelmente seja limitada pela natureza não específica da resposta inflamatória.

Proteína C-reativa (P-CR) é uma proteína sintetizada pelos hepatócitos. A síntese é elevada por várias citocinas, mas principalmente a interleucina-6, que é liberada por macrófagos que se tornam ativos durante eventos inflamatórios; isto é mais notável em infecções bacterianas, ocorrendo em um grau muito menor nas infecções virais. As próprias células inflamatórias não sintetizam P-CR. Tal como acontece com outras proteínas derivadas do plasma, a concentração de P-CR no LCR aproxima-se de forma paralela no plasma e é normalmente abaixo de 50 μ g/L. O aumento nas concentrações séricas é observado em pacientes com meningite bacteriana. Medir as concentrações de P-CR no LCR na meningite bacteriana, entretanto, é de valor limitado, uma vez que é altamente variável e frequentemente não é tão elevada como seria de se esperar. Isto é muito provavelmente devido à ligação da P-CR em bactérias.

Investigações não bioquímicas

A investigação de doenças do SNC envolve muitas disciplinas ([Quadro 34.1](#)). Embora o exame a olho nu do LCR seja uma avaliação simples de se executar, é vital compreender que é subjetiva, pouco confiável e que alterações significativas podem estar presentes quando o LCR parecer ser límpido e incolor. O diagnóstico de meningite bacteriana é uma emergência médica

e o tratamento imediato pode significar a diferença entre a recuperação completa e morbidade grave ou mesmo a morte. Infecções causam alterações características na contagem diferencial de leucócitos, e, por vezes, na coloração de Gram de um depósito confiável (Tabela 34.3). Vale a pena notar, no entanto, que os leucócitos não aparecem no LCR de pacientes com meningite bacteriana até aproximadamente 12 horas após a infecção. Estas investigações, em conjunto com testes bioquímicos simples (concentrações de glicose, proteínas e, se possível, CRP sérico e lactato no LCR) devem estar disponíveis como testes “stat” que oferecem resultados dentro de 1h da coleta. A maioria das infecções bacterianas podem ser confirmadas por meio de técnicas de cultura convencionais dentro de 24h. Os testes de antígeno para uma série de agentes infecciosos também estão em uso. Um problema particular é a identificação positiva e rápida das infecções virais e fúngicas. Como a maioria das infecções microbiológicas, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é a técnica analítica de escolha na fase aguda da infecção. Nas fases subagudas e crônicas, no entanto, os testes de PCR podem ser negativos. Nestes casos, o recurso da detecção de respostas a anticorpos específicos é necessário. Novas técnicas incluem a detecção de bandas oligoclonais específicas para o determinado antígeno.

QUADRO 34.1

Investigações não bioquímicas das desordens do SNC

- Aparência macroscópica do LCR
- Exame microscópico de contagem e de diferencial das células do LCR
- Identificação de microrganismos
 - Marcação Gram ou depósitos dilatados
 - Cultura
 - Detecção de antígenos
 - Demonstração de anticorpos
 - Amplificação de material genético
- Imagem
 - Tomografia computadorizada
 - Imagem de ressonância magnética
 - Tomografia de emissão de pósitrons
- Mensurações eletrofisiológicas
 - Potenciais evocados visuais
 - Potenciais evocados auditivos
 - Estudos de condução nervosa

TABELA 34.3 Mudanças características do LCR na meningite e o diagnóstico diferencial

Condição	Aparência	Células × 10 ⁶ /L (por mm ³)	Marcação Gram ou teste antigênico ou cultura para bactéria piogênica	Proteína (g/L)	Glicose (mmol/L), (mg/dL)	Diagnóstico diferencial
Normal	Claro	0-5 linfócitos ^a	Resultado negativo	0,15-0,4 ^c	2,2-3,3 ^d (40-60)	–
Meningite “Purulenta”	Turvo	100-2.000 polimorfos ^b	Resultado positivo	0,5-3,0	0-2,2 (0-40)	Meningite bacteriana ^e Meningite amébrica Abscesso cerebral
Meningite “asséptica”	Claro ou ligeiramente turvo	15-500 linfócitos (polimorfos podem predominar no estágio agudo)	Resultado negativo	0,5-1,0	Normal	Meningite viral ^e Meningite bacteriana parcialmente tratada com antibioticoterapia ^f Meningite leptospira Encefalite Abscesso cerebral Meningite TB/fúngica
Meningite tuberculosa	Claro ou ligeiramente turvo; possível rede de fibrina	30-500 linfócitos mais polimorfos	Resultado negativo (bacilos álcool-ácido resistentes podem ser vistos na marcação difusa de Ziehl-Neelsen)	1,0-6,0	0-2,2 (0-40)	Meningite TB ^e Abscesso cerebral Meningite criptococócica

^aEm neonatos, acima de 30 × 10⁶ células /L, principalmente polimorfos. ^bAlguns poucos casos de meningite piogênica podem ter 5-100 × 10⁶/L polimorfos. ^cEm neonatos, a concentração de proteínas é no máximo 1,5g/L. ^dAproximadamente 60% da concentração de glicose no sangue. ^eCausa mais frequente. ^fA concentração de glicose pode estar reduzida.

Fonte: Shanson DC. Microbiology in Clinical Practice, 3rd edn. Oxford: Butterworth Heinemann, 1999, com permissão

As modernas técnicas de imagem, por exemplo, tomografia computadorizada helicoidal (TC), ressonância magnética (MRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), são importantes no diagnóstico de muitas lesões do sistema nervoso central, em conjunto com exames laboratoriais do LCR. Em alguns casos, por exemplo, de tumores intracranianos, a imagiologia tem, em grande parte, substituído a necessidade da citologia do LCR. No entanto, a citologia do LCR ainda desempenha um papel importante na investigação da elevação na contagem de leucócitos, nas condições inflamatórias e também na detecção e

monitorização de invasão do SNC por leucemias. Informações gerais sobre os métodos neurorradiológicos e neurofisiológicos podem ser obtidas a partir da lista de leitura adicional.

INVESTIGAÇÕES BIOQUÍMICAS NAS DESORDENS DO SNC

Infecções agudas

Infecções do sistema nervoso central que podem se apresentar de forma aguda incluem meningite viral, meningite bacteriana, abscesso cerebral, empiema subdural e encefalite viral. Meningite bacteriana aguda é uma infecção com risco de vida que necessita de tratamento urgente, ao passo que a meningite viral é geralmente uma doença menos grave que é geralmente seguida por uma recuperação completa.

O exame celular e o microbiológico do LCR desempenham um papel central na investigação na suspeita de infecção e uma descrição completa pode ser encontrada na lista de leitura adicional. No entanto, há ocasiões em que isso não fornece uma resposta definitiva; testes bioquímicos são úteis como coadjuvantes diagnósticos de infecção e devem estar disponíveis de forma urgente. Dois testes amplamente empregados têm sido usados na mensuração das concentrações de proteína e glicose no LCR, os quais têm sido por muitos anos considerados essenciais na investigação de casos de suspeita de meningite. A concentração de proteína é geralmente elevada, ainda mais em meningite bacteriana do que na meningite viral, mas existe uma sobreposição considerável; raramente, pode ser normal. A presença da proteína é simplesmente um marcador de barreira de insuficiência. As concentrações de glicose geralmente são menores na meningite bacteriana, mas muitas vezes permanece normal na meningite viral. No entanto, a concentração de glicose no LCR pode ser reduzida em algumas das causas não bacterianas de meningite. Concentrações inferiores a 1,0 mmol/L (18 mg/dL) são geralmente encontradas apenas em meningite bacteriana severa. A razão LCR: plasma da concentração de glicose inferior a 0,4 é típica de meningite bacteriana, embora um valor normal não exclua o diagnóstico.

Concentrações de lactato no líquido cefalorraquidiano surgem em meningite bacteriana, mas geralmente são normais (abaixo de 2,5 mmol/L, 22 mg/dL) na meningite viral. Concentrações acima de 3,5 mmol/L (31 mg/dL) foram consideradas indicativas de meningite bacteriana, com valores abaixo 3 mmol/L (27 mg/dL) considerados mais consistentes com uma etiologia viral. A mensuração rápida do lactato no LCR provou ser importante particularmente em casos de dificuldade de diagnóstico, por exemplo, no caso de meningites bacterianas tratadas parcialmente (quando a coloração de Gram e a cultura são negativas e as contagens de células podem ser atípicos) e no início de algumas meningites virais quando pode haver uma predominância de polimorfos e das concentrações diminuídas de glicose. Com um limiar de 3,5 mmol/L (31 mg/dL), a sensibilidade e a especificidade do lactato no LCR são superiores às de concentrações de glicose ou proteína no LCR, em termos de diferenciar a meningite bacteriana da viral.

A mensuração da concentração de P-CR no soro pode ser de grande valor em pacientes com resultados equívocos do LCR, com concentrações acima de 100 mg/L consideradas consistentes com uma infecção bacteriana. A pró-calcitonina sérica pode fornecer uma discriminação ainda melhor entre infecções bacterianas e virais. A mensuração da concentração de P-CR no soro também permite que uma decisão racional sobre a duração da antibioticoterapia em pacientes com abscessos cerebrais ou empiema subdural.

O indicador mais confiável da infecção aguda continua a ser a contagem e o diferencial de células LCR, com a medição da concentração de lactato LCR a ser utilizada para casos difíceis em diagnóstico. A mensuração de proteínas no líquido cefalorraquidiano parece não acrescentar nada ao diagnóstico. A estimativa de cloreto, antigamente amplamente preconizada para o diagnóstico de meningite tuberculosa, demonstrou não ter valor algum.

Infecções crônicas

A infecção crônica do sistema nervoso central pode ser causada por vírus, bactérias, espiroquetas, parasitas e fungos. Em pacientes imunocomprometidos, mais comumente devido à terapia farmacológica citotóxica contra o câncer, infecções fúngicas e reativação de infecções virais latentes são particularmente problemáticas. Em todas essas situações, a interpretação de técnicas de PCR convencionais pode ser difícil, pois a simples presença de ácido nucleico viral ou bacteriano, por si só, nem sempre representa uma relação causal. A PCR quantitativa, que mede a quantidade de ácido nucleico e assim dá uma indicação dos números de organismos presentes, é superior, mas ainda não definitiva.

Os testes sorológicos para a presença de anticorpos baseiam-se na premissa de que a presença contínua dos organismos causadores irá manter a produção de anticorpos específicos. Estes testes podem sofrer efeitos de memória, uma vez que o sistema imunológico geralmente mantém uma grande memória de células B, que produzem anticorpos contra antígenos alvos individuais. O sistema imunológico é frequentemente regulado positivamente em muitas doenças inflamatórias e isso pode

levar a um aumento da produção de anticorpos por algumas ou muitas destas células de memória. Se a regulação positiva ocorre em resposta a um agente infeccioso particular, então a produção será anticorpo específica para aquele organismo. A produção de anticorpos pode ser mensurada por ELISA ou tecnologia semelhante. No entanto, nesta abordagem, pode se tornar difícil distinguir anticorpos que variam por afinidade daqueles que variam em quantidade, por exemplo, uma pequena quantidade de anticorpo de afinidade elevada pode dar o mesmo sinal em uma ELISA do que uma maior quantidade de anticorpos de baixa afinidade. Uma abordagem alternativa é a utilização de imunotransferência após focagem isoelétrica. Isso se baseia no revestimento de uma membrana de nitrocelulose ou semelhante, com o microrganismo alvo. Esta é então utilizada para *western blot* o LCR e o soro após a focagem isoelétrica. A membrana é posteriormente testada quanto à imunoglobulina ligada. Desta forma, bandas oligoclonais contra o organismo em questão podem ser identificadas. O padrão pode então ser comparado com o encontrado no padrão de focagem isoelétrica (que revela bandas oligoclonais de IgG total). Se o espectro de bandas observadas na marcação antígeno específico assemelha-se sobre a marcação do IgG total, então o organismo causador é identificado. Se, no entanto, o antígeno de padrão específico tem qualquer semelhança com o padrão de IgG total, então é improvável que o organismo em estudo tenha uma relação causal com a doença. Embora a técnica de imunotransferência antigênica possa ser extremamente potente, ela ainda está em desenvolvimento e deve ser utilizada adjuntamente a um ensaio sorológico clássico.

Hemorragia e obstrução

A hemorragia intracraniana pode ocorrer devido a uma ruptura espontânea dos vasos sanguíneos cerebrais, como resultado de uma lesão, necrose associada à malignidade, ou como consequência de meningites bacterianas que conduzem a uma hemorragia vascular difusa. Estes podem resultar na passagem de sangue para o LCR, com consequente formação de oxihemoglobina e bilirrubina. De longe, a mais importante causa de uma hemorragia intracraniana é a ruptura espontânea de um aneurisma cerebral no espaço subaracnoide, denominado de hemorragia subaracnoide (HAS). Na maioria dos pacientes, o diagnóstico não apresenta problemas. No entanto, uma série de estudos demonstrou uma taxa de erros de diagnósticos iniciais de até 30%, muitas vezes em pacientes que apresentam numa boa condição clínica e sem sinais neurológicos focais, levando a um resultado pior do que naqueles em que o diagnóstico inicial correto tenha sido feito.

Em seguida ao HAS, o sangue é geralmente visível por tomografia computadorizada (CT), tornando-se o teste de escolha para o exame inicial. Este será positivo em mais de 95% de pacientes dentro das primeiras 24 horas, mas em apenas 50% dos que tiveram sangramento há uma semana. Em doentes nos quais a TC é negativa, ou onde o LCR não esteja disponível, deve-se examinar a oxihemoglobina e a bilirrubina, de preferência, aguardando 12 horas após o início dos sintomas para se puncionar a fim de permitir a formação de bilirrubina. Sempre que possível, o LCR deve ser examinado por espectrofotometria e analisado e interpretado de acordo com as diretrizes fornecidas nas leituras adicionais.

A hidrocefalia é uma complicação comum do trauma e da obstrução e é melhor investigada através da tomografia computadorizada. As derivações inseridas para drenar o LCR até a circulação sistêmica ou a cavidade peritoneal podem ficar obstruídas, gerando aumento subsequente na concentração de proteína no LCR, indicando a ocorrência da obstrução.

Doenças metabólicas hereditárias

O exame bioquímico do LCR é de valor no diagnóstico em certas doenças metabólicas hereditárias.

Pacientes com defeitos primários do metabolismo do piruvato, como deficiência de piruvato desidrogenase ou doenças mitocondriais, apresentam-se com uma variedade de características clínicas. Alguns, quando sintomáticos, têm uma acidose metabólica sistêmica com elevadas concentrações de lactato no sangue; alguns podem ter uma concentração próxima do normal de íons de hidrogênio, pequenas elevações únicas de concentração de lactato sanguíneo, mas elevada concentração de lactato LCR. Medição de lactato LCR pode, assim, ser útil quando houver suspeita de tais defeitos, embora as concentrações normais não os excluam. Determinação do lactato do LCR também pode ser útil em certas acidemias orgânicas.

A mensuração de aminoácidos no líquido cefalorraquidiano é importante para a confirmação do diagnóstico de encefalopatia glicina (hiperglicemia não cetótica) em neonatos e lactentes. Neste distúrbio, a concentração de glicina no LCR é alta, enquanto que a concentração de glicina no sangue pode apenas estar moderadamente elevada ou dentro do intervalo de referência para a idade. O discriminador mais sensível é a relação molar LCR:glicina plasmática, que é aumentada a partir do valor normal de 0,025-0,1.

Em pacientes com deficiência no metabolismo da bipterina, a mensuração da concentração de bipterina no LCR e as concentrações de metabólitos de aminas biogênicas, ácidos homovanílico e 5-hidroxi-indolacético podem ser importantes para a confirmação do diagnóstico.

Malignidades

Em lesões que ocupam espaço do cérebro que podem ser tumores de células germinativas, a abordagem inicial é medir as concentrações séricas de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e α -fetoproteína (AFP). As lesões que ocupam espaço nas regiões pineal ou supra-selar são indicadoras de um possível tumor de células germinativas em um indivíduo masculino de 15 anos de idade. A natureza do tumor é geralmente definida a partir de tecido obtido durante a cirurgia. Quando a operação é contra-indicada e concentrações séricas de hCG e AFP não fornecem nenhuma informação quanto ao tipo de tumor, pode haver uma necessidade de medir as concentrações de hCG e AFP no LCR.

Raramente pode haver a necessidade de examinar LCR para IgG, IgM, κ ou λ monoclonais quando se suspeita de um linfoma do SNC.

Demência

A demência é definida como uma deficiência global ou perda da função intelectual. Há mais de 50 causas identificadas de demência, incluindo várias doenças neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer e doença de Parkinson; doenças cerebrovasculares; doenças infecciosas; doenças desmielinizantes; distúrbios metabólicos, tais como a doença de Wilson e as leucodistrofias; malignidades; epilepsias; doença cerebral traumática; doenças sistêmicas, tais como doenças endócrinas e deficiências de vitaminas e distúrbios tóxicos, incluindo a dependência de álcool e toxicidade de drogas. Doenças mentais, como depressão e esquizofrenia, também podem apresentar características de demência. Com o aumento da expectativa de vida nos países desenvolvidos, doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, estão se tornando grandes encargos sociais. Como vários tipos de demência são tratáveis, é importante que o diagnóstico possa ser feito de forma confiável. Muitos destes diagnósticos são relativamente simples e requerem exames laboratoriais de sangue de laboratório que são tratados em outras partes deste livro. Poucos envolvem a análise do LCR.

Infelizmente, não existem testes específicos para LCR para qualquer uma das demências. O diagnóstico diferencial é feito geralmente usando uma combinação de características clínicas, os resultados do LCR e da exclusão de outros diagnósticos. Desenvolvimentos recentes na neurogenética são particularmente úteis quando existe uma predisposição familiar, mas podem não ser úteis na maioria dos casos, que são de natureza esporádica.

A análise do líquido cefalorraquidiano na demência geralmente pretende excluir desordens infecciosas ou desmielinizantes, como descrito em outros lugares. Em casos específicos, a análise do LCR é destinado para detectar sinais de neurodegeneração, ou seja, a morte de neurônios. Os exemplos incluem as proteínas citoplasmáticas neuronais 14-3-3, enolase específica de neurônios (NSE) e proteínas de neurofilamentos. Infelizmente, enquanto as quantidades intracelulares destas proteínas são bastante elevadas – por exemplo, a proteína 14-3-3 constitui aproximadamente 1% do total de proteína citoplasmática dos neurônios –, a concentração no LCR geralmente só é gerada quando existe uma extensa perda neuronal em um curto período de tempo. Eles podem ser marcadores úteis em condições tais como a doença esporádica de Creutzfeldt-Jakob (CJD), doença neurológica paraneoplásica e infecções virais crônicas, tais como pan-encefalite esclerosante subaguda (SSPE), mas, geralmente, são de pouca utilidade na detecção de condições de neurodegeneração progressiva lenta, tal como doença de Alzheimer ou de Parkinson. A 14-3-3 é um marcador menos sensível na (nova) CJD variante do que na CJD esporádica. Os melhores marcadores atualmente disponíveis para a doença de Alzheimer são uma combinação de A β 1-40 e tau total (ver anteriormente, na seção sobre as proteínas específicas do cérebro). Algumas formas de demência, como a doença de Pick, estão associadas a gliose ou astrocitose e isso pode levar a um aumento das concentrações no LCR das proteínas S100 β e/ou da proteína ácida fibrilar glial (GFAP).

A doença cerebrovascular é a segunda causa principal de demência, depois do Alzheimer. A patologia mais comum são infartos subcorticais secundários à embolia ou doença de pequenos vasos sanguíneos (microangiopatia). Infelizmente, não há testes confiáveis de diagnóstico do LCR, embora um exame completo de sangue para fatores hemostáticos, incluindo contagem de plaquetas, fatores de coagulação específicos e anticorpos antifosfolípidos, possa ser útil. Uma forte indicação clínica da demência cerebrovascular, em contraste com outros tipos de demência, é que ela tende a ter início agudo e progride, geralmente, de forma gradual.

Análise do fluido cefalorraquidiano em doenças desmielinizantes

Há muitas doenças que afetam as bainhas de mielina dos neurônios. Uma das mais significativas é a esclerose múltipla (EM), que afeta aproximadamente 125 a cada 100.000 jovens adultos no Reino Unido, com uma incidência anual de aproximadamente 5 a cada 100.000. A condição afeta duas vezes mais mulheres do que homens e geralmente está presente entre a faixa etária de 20 e 40 anos. A auto-imunidade está envolvida na patogênese, mas não é claro se como um evento primário ou secundário. A esclerose múltipla é uma doença progressiva, que apresenta um quadro clínico remitente

recidivante (EM remitente recidivante, EMRR). Alguns pacientes apresentam uma forma progressiva implacável da doença, chamada de EM progressiva primária (EMPP), enquanto a grande maioria dos pacientes que inicialmente apresentam EMRR em algum momento desenvolve uma forma progressiva; estes são classificados como tendo EM progressiva secundária (EMPS). Essa estratificação clínica é importante como guia para a escolha de uma estratégia terapêutica apropriada.

A lesão aguda de EM é a placa, que é caracteristicamente uma área demarcada de desmielinização associada ao edema dos cilindros axonais e à infiltração de células inflamatórias. É seguida por gliose e desaparecimento do infiltrado inflamatório, levando à formação de uma placa crônica, em grande parte desprovida de mielina. Alguma remielinização pode ocorrer durante as remissões, mas é geralmente incompleta. A causa da EM é desconhecida, mas evidências epidemiológicas sugerem uma influência ambiental, possivelmente acoplada a uma predisposição genética. Há uma concordância mais elevada de EM em gêmeos monozigóticos em comparação com gêmeos dizigóticos.

O diagnóstico clínico da EM pode ser extremamente difícil, particularmente nas fases iniciais da doença, quando apenas uma região isolada focal do cérebro pode ser afetada (isto é às vezes chamado de síndrome clinicamente isolada). Quanto mais do SNC é afetado, há um reflexo sintomatológico e, dessa forma, o diagnóstico clínico torna-se mais fácil. O diagnóstico depende de evidência clínica demonstrada para desmielinização afetar diferentes áreas do cérebro em momentos diferentes. Essa separação espacial e temporal das lesões é a marca de EMRR e distingue claramente EM de distúrbios semelhantes de mielina, tais como encefalomielite disseminada aguda, em que a apresentação clínica dos sintomas é tipicamente monofásica. A esclerose múltipla também pode ser distinguida em ressonância magnética pelas lesões individuais características que estão espalhadas por todo o SNC. Infelizmente, o cérebro acumula pequenas áreas de danos como parte do envelhecimento normal e pode ser difícil diferenciar as lesões de EM das lesões da idade.

Embora as diretrizes atuais, publicadas em 2001 e revistas em 2005, admitam um papel mais proeminente para a ressonância no diagnóstico de EM do que anteriormente, bioquimicamente, a marca da EM permanece na presença de bandas oligoclonais de IgG no LCR que estão ausentes no soro pareado. Estas bandas oligoclonais sintetizadas localmente são encontradas em pelo menos 98% dos pacientes com EM e são tão indicativas da EM que são incorporadas na definição patológica da doença: um diagnóstico clínico de EM, com base, em parte, nos resultados de ressonância, tem de ser posto em dúvida se não houver bandas oligoclonais no LCR. Bandas oligoclonais não são, no entanto, específicas da EM e podem ser encontradas em muitas outras condições inflamatórias e autoimunes que afetam o cérebro. A presença de bandas oligoclonais e concentrações proteicas no LCR acima de 1g/L indicam um diagnóstico diferente da EM. O método de ponta para a detecção da banda oligoclonal de IgG é a focagem isoelétrica associada ao *western blot* com gel de nitrocelulose. Essa abordagem é significativamente mais sensível na detecção de alterações de IgG no LCR do que qualquer outra aferição quantitativa (p. 681)

Evidências adicionais de suporte à EM podem ser fornecidas por potenciais evocados. Estes são sinais elétricos gerados em resposta a estímulos sensoriais. As lesões que afetam o nervo óptico, o local isolado mais comum, podem ser detectadas por potenciais visuais evocados, que demonstram atenuação de amplitude e de latência prolongados.

CONCLUSÃO

A mensuração de concentrações de lactato e glicose no LCR desempenham um papel limitado, mas importante, no diagnóstico diferencial na suspeita de uma infecção aguda no SNC, particularmente quando o exame microbiológico imediato dos sedimentos do LCR não gera um diagnóstico.

A determinação da concentração proteica no LCR é de valor limitado no diagnóstico diferencial e na detecção da infecção aguda. Na verdade, pode ser enganosa alguns têm usado o resultado normal como indicação para não prosseguir na investigação de organismos. A análise proteica é importante na suspeita da síndrome de Guillain-Barré e de EM, quando um valor acima de 1 g/L, na presença de bandas oligoclonais, indica um diagnóstico alternativo.

Na maioria dos outros distúrbios no SNC, a estimativa rotineira das concentrações de proteína (e glicose), embora relativamente barata e aparentemente simples, não parecem justificáveis a não ser que possam verdadeiramente influenciar na gestão do paciente. Isto, entretanto, raramente parece ser o caso quando as técnicas de imagiologia modernas estão disponíveis. A parte restante dos testes descritos tem um papel adequado para determinados problemas diagnósticos.

A detecção de bandas oligoclonais IgG sintetizadas localmente continua a ser crucial na investigação da suspeita de doenças desmielinizantes, como a esclerose múltipla. A reação em cadeia da polimerase (PCR), como um sistema adequado de detecção, é agora a técnica de escolha para o diagnóstico de infecções virais agudas, mas os ensaios com anticorpos ainda têm um papel importante nas infecções crônicas. Ao mesmo tempo, com o aumento na preocupação em diminuir os efeitos prejudiciais da inflamação, podem vir a surgir meios de se mensurarem concentrações de citocinas e de outros componentes da resposta inflamatória. A pesquisa continuada dos vários tipos de demência tem destacado diversos marcadores bioquímicos que fornecem informações diagnósticas.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à contribuição de Robert Beetham, que foi co-autor deste capítulo em edições anteriores deste livro.

Leitura complementar

Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int* 2004;45:545–52.

Um breve panorama sobre a importante área do líquido intersticial cerebral.

Bauer J, Rauschka H, Lassmann H. Inflammation in the nervous system: the human perspective. *Glia* 2001;36:235–43.

Uma revisão da atual compreensão dos mecanismos inflamatórios envolvidos em doenças neurológicas.

Beetham R. The examination of cerebrospinal fluid in CT negative suspected subarachnoid haemorrhage. *CPD Bulletin Clinical Biochemistry* 2006;7:25–31.

Uma contribuição crítica para a investigação do LCR em suspeita de hemorragia subaracnoide CT negativa.

Cunha BA. The diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid lactic acid levels in central nervous system infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:1260–1.

Um texto que enfatiza a utilidade da dosagem de lactato no LCR.

Graham RNJ, Perriss RW, Scarsbrook AF. Subspecialty Web review – neuroradiology. *Clin Radiol* 2005;60:838–9.

Uma revisão e sinopse curta dos recursos educacionais baseados em internet voltados para estudantes e trainees médicos, ou radiologistas não especialistas, com foco em neuroradiologia.

Huy NT, Thao NT, Diep DT et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010;14:R240.

Uma revisão que resume o valor do lactato do LCR em infecções do SNC.

Jerrard DA, Hanna JR, Schindelheim GL. Cerebrospinal fluid. *J Emerg Med* 2001;21:171–8.

Uma revisão concisa das análises laboratoriais gerais para o LCR.

Keir G, Luxton RW, Thompson EJ. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann Clin Biochem* 1990;27:436–43.

Uma das melhores críticas disponíveis sobre o método de preferência para a investigação essencial em suspeita de esclerose múltipla e outras doenças envolvendo uma resposta humoral no SNC.

McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.

As diretrizes para seguir a investigação clínica da suspeita de EM. Foram recentemente revisadas por Polman et al. (veja a seguir).

Oberascher G. A modern concept of cerebrospinal fluid diagnosis in oto- and rhinorrhoea. *Rhinology* 1988;26:89–103.

Esta é uma área pequena, porém importante. O artigo oferece tanto a base quanto uma atualização para a análise de secreções aquosas que podem ser extravasamento de LCR.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.

Esclarece o papel das lesões na medula espinal, e como as lesões evoluem com o tempo.

Simon L, Gauvin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.

Este artigo faz uma revisão da atual evidência do uso de procalcitonina na distinção entre infecções virais e bacterianas.

Thompson EJ, Keir G. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. *Ann Clin Biochem* 1990;27:425–35.

Um panorama sobre proteínas importantes do LCR, incluindo uma breve fisiologia, fisiopatologia e a aplicabilidade de suas dosagens nas doenças.

UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem* 2008;45:238–44.

Detalhes atuais de como realizar e interpretar varreduras espectrofotométricas do LCR.

Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol* 2012;259:1530–45.

Uma revisão pragmática da realização da punção lombar, particularmente útil para não neurologistas.

Aspectos bioquímicos dos transtornos psiquiátricos

William J. Marshall • Teifion Davies

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO: A PSIQUIATRIA COMO DISCIPLINA CLÍNICA

Investigações em psiquiatria

CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

ETIOLOGIA DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

INVESTIGAÇÕES BIOQUÍMICAS NOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

MANIFESTAÇÕES PSIQUIÁTRICAS DAS DOENÇAS ORGÂNICAS

Estado confusional agudo (delírio)

Ansiedade

Demência

Depressão

Transtorno de estresse pós-traumático

Esquizofrenia

MANIFESTAÇÕES ENDÓCRINAS E METABÓLICAS DAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide

Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

Anormalidades na secreção do hormônio do crescimento

Anormalidades na secreção de prolactina

Outras anormalidades metabólicas

COMPLICAÇÕES METABÓLICAS DOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

Lítio

Medicamentos que causam hiperprolactinemia

Medicamentos que causam hiponatremia

Medicamentos que causam hiperglicemia e hiperlipidemia

Medicamentos que interferem na função hepática

AVANÇOS FUTUROS

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO: A PSIQUIATRIA COMO DISCIPLINA CLÍNICA

A psiquiatria é o ramo da medicina que lida com a perturbação, a angústia e a incapacidade decorrentes de distúrbios do sistema nervoso que afetam o funcionamento mental. Consideramos funções “mentais” aquelas que caracterizam os seres humanos como pessoas e geralmente são divididas entre os principais domínios da cognição (pensamento, lembrança, planejamento); percepção (consciência de si e do ambiente); humor (sentimentos, emoções, “afeto”) e comportamento (manifestações objetivas dos estados subjetivos). Embora esteja claro que cada uma dessas funções mentais deve ser *consumada* no cérebro humano (e que elas podem ser afetadas por danos evidentes ao cérebro, como no traumatismo craniano), elas têm sido tradicionalmente consideradas como um fenômeno *emergente* que é apenas ligeiramente dependente das estruturas biológicas e dos processos do próprio cérebro.

Essa visão “epifenomenal” das funções mentais tem sido reforçada por dois grupos separados de descobertas. No primeiro, o estudo psicológico e neurobiológico das funções mentais normais está apenas começando a associá-las a estruturas anatomicamente discretas ou vias. Em vez disso, descobriu-se que elas dependem de sistemas de atividade distribuídos em diversas áreas do cérebro que parecem interagir em um padrão aparentemente ilimitado de complexidade. No segundo, o delineamento de um quadro anormal tem sido contido por uma falha na identificação de causas específicas, marcadores biológicos ou mesmo características patognomônicas confiáveis. Como resultado, a psiquiatria tem sido lenta em acompanhar a maioria das outras disciplinas médicas, estando longe das descrições de síndromes clínicas (agrupamentos de sintomas e sinais clínicos) e seguindo em direção à classificação dos transtornos com base na etiologia.

O diagnóstico psiquiátrico permanece, portanto, próximo ao extremo de uma sequência entre o “orgânico” (possuindo patologia muitas vezes localizada, sinais discretos — possivelmente patognomônicos — e resultados laboratoriais objetivos) e o “não orgânico” (patologia estrutural não clara, sinais que se sobrepõem e testes não confirmatórios). As aptidões dos psiquiatras são, em grande parte, clínicas e consistem em extrair uma grande variedade de informações diretamente do paciente, por meio da entrevista padronizada e da observação de comportamentos e respostas, complementados por subsídios adicionais de informantes como cuidadores, familiares e outros. A tomada de decisão na psiquiatria começa com uma comparação dessas informações clínicas, com o que é conhecido como repertório normal dos estados mentais (levando-se em conta idade, sexo e fatores culturais e de desenvolvimento) e avança com a sistematização das características anormais para produzir um cenário de grupos reconhecidos, potencialmente sobrepostos. Isso desenvolve hipóteses a serem testadas em mais investigações, mais uma vez, geralmente pelo questionamento, e desta forma a probabilidade relativa de que o quadro do paciente é devido a uma síndrome em vez de a outra é avaliada. O resultado final desse processo iterativo é raramente um diagnóstico único e claro, mas sim uma lista de diagnósticos diferenciais estratificados de acordo com o saldo de probabilidades das evidências disponíveis. A conduta imediata prosseguirá com base no diagnóstico mais provável (ou mais grave em curto prazo) e será reavaliada interativamente como descrito anteriormente e será modificada à medida que novas informações, como a resposta ao tratamento inicial, emergirem.

Investigações em psiquiatria

A ênfase na informação clínica, ou seja, a informação obtida diretamente do paciente na clínica ou à beira do leito, não deve ser interpretada como uma falta de necessidade de investigações laboratoriais em psiquiatria. Além disso, um exame físico geral deve fazer parte de toda avaliação psiquiátrica, que, juntamente com as características particulares da história do paciente, pode levar à consideração de testes objetivos apropriados. É fato na psiquiatria, assim como em todos os ramos da medicina, que nenhuma investigação deve ser considerada “rotina”: toda investigação implica um risco finito de morbidade e é importante lembrar que pode ser tanto psicológico quanto físico. Portanto, todas as investigações devem ser justificadas e as razões para a sua seleção ou omissão devem ser registradas (a seguir). Também é muito importante que a razão para a investigação, os procedimentos previstos e os potenciais efeitos indesejados sejam discutidos com o paciente e que se busque o seu consentimento antes de prosseguir.

As razões para a seleção dos testes específicos serão semelhantes a outros ramos da medicina: triagem (p. ex., pacientes assintomáticos de grupos populacionais de alto risco); linha de base (para excluir ou determinar a extensão do transtorno físico ou como uma preparação para determinados tratamentos); monitoramento (para acompanhar a progressão da doença física primária ou da doença secundária ao transtorno mental ou para monitorar fármacos terapêuticos) e terapêutica (como parte do plano de tratamento ou para supervisionar a adesão ao tratamento). Um plano racional de investigação deve ser baseado em uma ou mais finalidades específicas como listado anteriormente e ser estratificado em: primário (simples, mais rápido, mais barato, mais provável de conseguir informação); secundário (mais complexo, caro ou específico) e terciário (mais complexo, caro ou dependente de intervenção especializada). Essa abordagem estratificada esclarece a categoria médico-legal das investigações, pelo menos na prática psiquiátrica: testes de nível primário devem ser considerados para todos os pacientes e, se não realizados, as razões para a omissão devem ser registradas; testes de nível secundário e terciário

devem ser realizados somente se indicados pelo quadro clínico, por outros achados ou por indicação de um especialista, e as razões para a sua realização devem ser registradas.

CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Enfermidades psiquiátricas são geralmente referidas como “transtornos” em vez de “doenças”, em parte devido à sobreposição de características clínicas entre as condições individuais e o que de fato pode ser considerado como um extremo do comportamento normal.

Há dois principais sistemas de classificação dos transtornos psiquiátricos. Um é fornecido pelo *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM), da American Psychiatric Association. A atual edição (DSM-5), publicada em 2013, abrange 18 grupos de doenças, incluindo transtornos de personalidade, juntamente com um grupo de condições sobre as quais se consideram necessárias mais pesquisas antes que possam ser aceitas para uso clínico.

A Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (OMS) (10ª edição) (CID-10) é a mais amplamente utilizada fora dos Estados Unidos. A classificação dos transtornos mentais e de comportamento CID-10 é mostrada na [Tabela 35.1](#). O número de transtornos psiquiátricos reconhecidos continua a aumentar à medida que novas condições são descritas e outras são subdivididas e reclassificadas. O número de diagnósticos psiquiátricos listados na DSM-II em 1968 foi de 182 e quase duplicou, com 365 no DSM-IV (1994). Embora o número pareça não ter aumentado significativamente na DSM-5, várias condições foram subdivididas e outras, unificadas, bem como houve um aumento global efetivo.

TABELA 35.1 A classificação dos transtornos psiquiátricos

Classificação	Exemplos ou notas
Distúrbios orgânicos	Condições com base estrutural (p. ex., demência) ou funcional (p. ex., delírio na febre)
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substâncias psicoativas	Inclui álcool e uso indevido de substâncias ilícitas ou prescritas
Esquizofrenia e transtornos delirantes	Delírios são fortemente mantidos, a não ser as crenças anormais; alucinações são claras percepções sem um estímulo objetivo
Distúrbios de humor (afetivos)	Depressão, transtorno bipolar (incluindo mania), etc
Transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes	Manifestações físicas e/ou psicológicas de ansiedade são centrais. Inclui condições que sugerem patologia em um órgão ou vários órgãos, mas no(s) qual(is) nenhuma pode ser demonstrada
Síndromes comportamentais	Possuem uma causa psicológica, física ou fisiológica
Transtornos de personalidade e de comportamento	Transtornos de desenvolvimento que não apresentam uma causa psiquiátrica ou orgânica óbvia
Retardo mental	

Os transtornos psiquiátricos têm sido tradicionalmente divididos em neuroses (em que os sintomas, principalmente a ansiedade, variam apenas em gravidade em relação ao comportamento normal) e psicoses, com características tais como delírios (crenças anormais, p. ex., de perseguição) e alucinações (percepções com falta de um estímulo objetivo) e, normalmente, com um pouco de introspecção. No entanto, isso não deve sugerir que as neuroses possuam efeitos menos prejudiciais. Há também condições que apresentam características que sobrepõem essas definições (p. ex., a anorexia nervosa). A classificação de alguns transtornos mentais como neuroses, portanto, tem pouco valor prático.

Os transtornos psiquiátricos são comuns: a prevalência total na população em geral é estimada em mais de 20%, compreendendo principalmente transtornos depressivos, ansiedade e problemas de ajustamento (p. ex., reações de tristeza) e representam cerca de 30% das consultas com médicos da família; em hospitais, transtornos orgânicos (p. ex., delírio, particularmente nos idosos) são mais comuns. As principais psicoses (em qualquer definição) (p. ex., esquizofrenia) são menos comuns (<5% no total), mas compreendem uma parte importante do trabalho de muitos psiquiatras.

Existem várias subespecialidades dentro da psiquiatria. Essas incluem a psiquiatria da infância e adolescência, a psicogeriatría, a psiquiatria de abuso de substâncias e a psiquiatria forense.

Este Capítulo refere-se, principalmente, aos aspectos bioquímicos clínicos dos transtornos psiquiátricos e aos transtornos médicos gerais que apresentam manifestações psiquiátricas.

ETIOLOGIA DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A causa da maioria dos transtornos psiquiátricos é multifatorial. Fatores biológicos (p. ex., genéticos, orgânicos), psicológicos, comportamentais (p. ex., abuso na infância, trauma emocional) e socioambientais (p. ex., o isolamento social) estão envolvidos.

Alterações nos neurotransmissores são, sem dúvida, um mecanismo chave na esquizofrenia e nos transtornos afetivos, embora a causa dessas alterações permaneça incerta. Na esquizofrenia, por exemplo, há evidências consideráveis que implicam vias dopaminérgicas, com atividade aumentada nas regiões subcorticais e límbicas do cérebro e atividade reduzida nas regiões do córtex pré-frontal. Os fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia exercem efeitos sobre a neurotransmissão dopaminérgica. A atividade diminuída da monoamina tem sido considerada um mecanismo importante na depressão, uma evidência suportada pela eficácia dos inibidores da monoamina oxidase no tratamento. Muitas substâncias aditivas apresentam efeitos sobre a neurotransmissão: por exemplo, a cocaína bloqueia a recaptação de dopamina no cérebro e os benzodiazepínicos se ligam aos receptores de ácido γ -aminobutírico, um importante neurotransmissor inibitório.

Mesmo atualmente, tem sido difícil o estudo da atividade bioquímica do cérebro. Dosagens de neurotransmissores e seus metabólitos no sangue periférico, no sangue de veias que drenam o cérebro e no fluido cerebrospinal fornecem apenas informações indiretas sobre a atividade cerebral e nenhuma a respeito da localização. No entanto, as técnicas de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPET) estão começando a lançar luz sobre a base molecular das doenças psiquiátricas. A ressonância magnética funcional (MRI) mede o fluxo de sangue cerebral, o qual está relacionado à atividade neuronal. E não há dúvidas de que estudos da genética molecular de receptores e enzimas envolvidos na neurotransmissão irão contribuir para uma maior compreensão dos distúrbios bioquímicos que estão por trás dos transtornos psiquiátricos.

INVESTIGAÇÕES BIOQUÍMICAS NOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Embora as investigações laboratoriais não tenham um papel específico no diagnóstico da maioria dos transtornos psiquiátricos, elas são importantes por diversas razões. Em primeiro lugar, como muitas doenças físicas podem dar origem a sintomas que ocorrem nas doenças psiquiátricas (p. ex., psicose e delírio no lúpus eritematoso sistêmico), frequentemente é importante excluir uma causa orgânica em um paciente que apresente doença psiquiátrica aparente (embora os resultados de tais investigações sejam geralmente negativos). Características que sugerem uma causa orgânica para um transtorno psiquiátrico aparente incluem início em idade tardia, ausência de histórico prévio ou história familiar de distúrbio psiquiátrico e nenhum fator precipitante psicológico ou social. Em segundo lugar, doenças orgânicas podem ser agravadas por transtornos psiquiátricos. Por exemplo, transtorno de pânico, ansiedade generalizada, fobia social e depressão ocorrem mais frequentemente em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável (SII) do que na população em geral e a medicação antidepressiva e ansiolítica mostra-se benéfica em um número significativo de pacientes com SII refratária. Outra conexão entre doenças orgânicas e transtornos psiquiátricos é o fato de estes últimos poderem causar distúrbios metabólicos e endócrinos (p. ex., amenorreia em anorexia nervosa).

Em terceiro lugar, medicamentos psicotrópicos podem causar anormalidades metabólicas e, levando-se em conta a elevada prevalência dos transtornos psiquiátricos e, conseqüentemente, o uso de fármacos psicotrópicos, os bioquímicos clínicos devem estar cientes disso, de modo que, por exemplo, a constatação de uma concentração alta de prolactina no soro de uma paciente que está sendo tratada com um medicamento antipsicótico não deve levar automaticamente a uma busca por um tumor na hipófise. Em quarto lugar, o abuso de substâncias pode comprometer a bioquímica clínica tanto analiticamente quanto em relação aos distúrbios metabólicos que podem incidir. Embora não esteja no escopo deste livro discutir o papel do laboratório na detecção do abuso de substâncias, as complicações metabólicas associadas a algumas das substâncias mais frequentemente encontradas são discutidas no [Capítulo 40](#).

A [Tabela 35.2](#) resume os exames bioquímicos laboratoriais e outros, que podem ser de grande valor para excluir uma causa orgânica em um “quadro psiquiátrico” aparente; os parágrafos subsequentes deste Capítulo descrevem as principais manifestações psiquiátricas das doenças orgânicas e as alterações metabólicas que podem ocorrer no transtorno psiquiátrico ou como resultado de seu tratamento.

TABELA 35.2 Investigações laboratoriais para excluir doença orgânica em pacientes com sintomas psiquiátricos

Investigação	Justificativa
Hemograma completo	A anemia pode levar à hipóxia cerebral, causando confusão; a macrocitose pode ser devido à deficiência de vitamina B ₁₂ , uma causa de demência, e a uma alta ingestão de álcool; a anemia crônica pode contribuir para a depressão
Proteínas de fase aguda	A alta taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) sugere doença sistêmica, por exemplo, infecção, malignidade, que pode causar delírio; elevação da proteína C-reativa (CRP) pode indicar início abrupto de inflamação
Creatinina, “eletrólitos”, taxa de filtração glomerular (EGFR) estimada, cálcio, testes de função hepática	Distúrbios eletrólíticos e insuficiência, renal e hepática, podem causar delírio; estes podem resultar de transtorno comportamental secundário ao transtorno psiquiátrico
Gases sanguíneos	

	A hipocapnia pode imitar a ansiedade (mas note que, mais frequentemente, a hiperventilação secundária à ansiedade ou a um ataque de pânico pode causar hipocapnia); a hipercapnia em insuficiência respiratória pode causar delírio
Glicose	A hipoglicemia pode imitar a ansiedade (e, quando crônica, pode levar a um transtorno comportamental e desencadear o encaminhamento a um psiquiatra); A hiperglicemia pode causar delírio
Testes de função da tireoide	Veja o texto
Sorologia para sífilis	A paresia geral (uma manifestação tardia da neurosífilis), concomitantemente com demência, tremor e sinais do neurônio motor superior, pode se desenvolver 5-15 anos após a infecção primária, caso não seja tratada
Culturas de sangue	Para detectar sepse oculta
Álcool no sangue	Uma causa frequente de e geradora da exacerbação de características de quadros psiquiátricos
Outros exames laboratoriais que podem ser valiosos (embora menos frequentemente necessários) incluem a dosagem de metais pesados, a carboxihemoglobina (pelo envenenamento por monóxido de carbono), o fator antinuclear (por lúpus eritematoso cerebral), etc.	

MANIFESTAÇÕES PSIQUIÁTRICAS DAS DOENÇAS ORGÂNICAS

Estado confusional agudo (delírio)

O delírio é uma complexa síndrome de consciência alterada, demonstrada pela diminuição da percepção do ambiente e desatenção, juntamente com comprometimento cognitivo, déficit de memória, desorientação e alteração da linguagem. Pode haver, ainda, distúrbios emocionais (p. ex., ansiedade, irritabilidade) e alterações psicomotoras (p. ex., agitação ou retardamento). Os sintomas tendem a variar, sendo a confusão geralmente maior durante a noite ou em ambientes desconhecidos (p. ex., uma enfermagem de hospital).

As causas podem ser:

- metabólicas e endócrinas (a seguir)
- infecção (sistêmica, especialmente com febre alta, e meníngea/cerebral)
- vasculares (p. ex., hemorragia cerebral e infarto)
- tóxicas (p. ex., drogas, tanto a intoxicação quanto a abstinência, e toxinas, p. ex., monóxido de carbono)
- neoplásicas (tumores cerebrais primários, metástases cerebrais e síndromes paraneoplásicas)
- traumáticas (p. ex., hematoma subdural, contusão cerebral)
- diversos (p. ex., pós-ictal, pós-operatório).

As causas metabólicas e endócrinas estão resumidas na [Tabela 35.3](#). Quando alguma destas é causa de confusão aguda, muitas vezes haverá outras características clínicas, ou indicações, para a condição, mas, se este não for o caso, investigações laboratoriais para além de um “perfil bioquímico” padrão e um hemograma completo (com diferencial) devem refletir a frequência relativa das condições. Deve-se notar que, em idosos, quase todas as doenças agudas podem apresentar confusão aguda e que essas podem apresentar um risco aumentado de desenvolver confusão em resposta a qualquer condição causal, como resultado de má nutrição, deficiência visual ou auditiva ou demência incipiente. A tendência dos idosos a tomar vários medicamentos, juntamente às mudanças nas taxas de metabolismo relacionadas à idade e à excreção de medicamentos, é outro fator importante.

TABELA 35.3 Causas metabólicas e endócrinas do delírio (estado confusional agudo)

Causa	Notas
Hipóxia cerebral	Secundária, por exemplo, a insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, hipotensão, anemia severa
Hipo-/hiperglicemia	A hipoglicemia pode apresentar-se com ansiedade e, quando crônica, com distúrbios de comportamento (Ca p. 17)
Hiponatremia	Dependente da taxa de queda, bem como do valor absoluto da concentração de sódio
Hipo-/hipercalcemia	
Insuficiência renal	
Insuficiência hepática	
Insuficiência adrenal	
Hiper-/hipotireoidismo	A depressão é, de longe, a manifestação psiquiátrica mais frequente de hipotireoidismo
Hiperpirexia	Causa rabdomiólise como na hipertermia maligna ou “síndrome neuroléptica maligna” devido ao bloqueio central de dopamina
Porfíria aguda	
Deficiência de vitaminas (tiamina, niacina e vitamina B12)	
Drogas	Incluindo álcool (etanol), agentes ilícitos e uma vasta gama de medicamentos terapêuticos, particularmente nos idosos

A seps e a intoxicação, ou abstinência, por fármacos são causas particularmente comuns de delírio. A seps pode aumentar o risco de delírio induzido por fármacos, aumentando a permeabilidade da barreira hematoencefálica. A baixa concentração de albumina no plasma também pode aumentar a toxicidade de fármacos que se ligam a proteínas, aumentando a proporção do fármaco presente na forma não ligada.

Ansiedade

A ansiedade é uma resposta normal a uma ameaça, mas, nos transtornos de ansiedade, a resposta a qualquer perigo real é desproporcional, causando sofrimento e distúrbio comportamental.

Os transtornos de ansiedade compreendem três condições: transtorno de ansiedade generalizada, na qual os sintomas são persistentes, e duas condições nas quais os mesmos são episódicos – transtorno de pânico, no qual não há nenhum estímulo aparente, e transtorno de ansiedade fóbica, no qual a ansiedade vem do medo de algumas situações, por exemplo, sair sozinho ou estar em espaços lotados (agorafobia), ou animais, por exemplo, aranhas. Todos os tipos podem ser associados a sintomas somáticos, incluindo dores no peito, palpitações, dispneia (tipicamente relatada como um sentimento de não ser capaz de completar uma respiração), parestesia e sudorese, porém estes são particularmente associados ao transtorno do pânico. Esses sintomas podem levar o paciente a procurar aconselhamento médico urgente, pois temem uma doença grave, por exemplo, um ataque cardíaco. Pacientes com transtorno de ansiedade generalizada podem procurar aconselhamento médico devido a distúrbios intestinais.

Os sintomas somáticos nos transtornos de ansiedade aguda são devido a uma combinação entre o aumento da atividade simpática, a liberação de catecolaminas e a hiperventilação. Este último sintoma causa queda da PCO_2 arterial e da concentração de íons hidrogênio (aumento de pH) com bicarbonato e PO_2 normais, reduzindo a concentração plasmática de cálcio ionizado e aumentando a excitabilidade neuromuscular. Tipicamente, os sintomas podem ser provocados pela hiperventilação e apaziguados pela reinalação em um saco de papel (não de plástico, pelo risco de asfixia). Usualmente, não é difícil distinguir a hiperventilação por ansiedade da hiperventilação em resposta à acidose (p. ex., cetoacidose) ou na doença pulmonar (p. ex., asma, edema pulmonar), mas, se necessário, gases arteriais podem ser medidos.

A hipocapnia também pode causar ansiedade. Os sintomas produzidos (p. ex., dor no peito) podem levar os que sofrem a acreditar que possuem uma doença grave, induzindo ansiedade e criando um círculo vicioso. O diagnóstico diferencial dos transtornos de ansiedade inclui a dependência ou a abstinência de fármacos, o hipertireoidismo, a hipoglicemia, o hipoparatiroidismo e a feocromocitoma.

Os testes de função da tireoide devem ser sempre realizados em pacientes com aparente transtorno de ansiedade primário. Ansiedade, insônia, instabilidade emocional e dificuldade de concentração estão frequentemente presentes em pacientes com hipertireoidismo e os sintomas podem, ocasionalmente, ser suficientemente graves para sugerir hipomania. Pode ser difícil distinguir entre um estado de ansiedade e hipertireoidismo leve: as características que sugerem o último incluem movimentos oculares, presença de um bócio e miopatia proximal. Tremores são frequentemente presentes em ambas as condições, mas as mãos tendem a ser quentes e úmidas no hipertireoidismo, como resultado da circulação hiperdinâmica, mas frias e pegajosas no transtorno de ansiedade. A taxa de pulsação em repouso é geralmente normal nos transtornos de ansiedade, mas está aumentada no hipertireoidismo. Os sintomas de ansiedade do hipertireoidismo normalmente respondem ao tratamento com β -bloqueadores.

O diagnóstico de hipoglicemia é discutido em detalhes no [Capítulo 17](#) e o de feocromocitoma no [Capítulo 38](#). A dosagem da concentração de glicose no sangue em jejum durante um ataque é uma prática simples; já a dosagem das catecolaminas e seus metabólitos no plasma ou na urina nem tanto, porém a feocromocitoma, embora rara, deve ser considerada quando houver sintomas predominantemente simpáticos (p. ex., palpitação, sudorese) e nenhum outro fator precipitante óbvio possa ser identificado.

Demência

Demência – condição caracterizada por um declínio progressivo da função cognitiva (particularmente perda de memória em curto prazo), sem confusão ou perda de excitação – é comum, em particular nos idosos, sendo a doença de Alzheimer e a doença cerebrovascular (geralmente difusa, doença de pequenos vasos) as principais causas. Condições metabólicas e endócrinas são causas incomuns. Uma causa tratável deve ser buscada através de investigações laboratoriais e de imagem, principalmente em pacientes mais jovens. Estas devem incluir hemograma completo, taxa de sedimentação de eritrócitos (TSE) e testes bioquímicos padrões relacionados aos rins, ao fígado e aos ossos, testes de função da tireoide, medida da concentração sérica de vitamina B_{12} e sorologia para lúpus eritematoso sistêmico e sífilis ([Tabela 35.2](#)). Em indivíduos com história de abuso de álcool, a deficiência de tiamina deve ser considerada, mas é geralmente diagnosticada com base na

resposta terapêutica a um bólus intravenoso de tiamina. O envenenamento por metal pesado e monóxido de carbono pode ser considerado, se houver a possibilidade de exposição. A síndrome “pseudodemência” pode surgir na depressão grave; esta deve ser buscada clinicamente, já que as investigações laboratoriais provavelmente serão normais.

Um considerável esforço continua a ser investido em pesquisa para se determinar a causa da doença de Alzheimer e identificar marcadores precoces da doença que poderiam levar a intervenções precoces. Até o momento, no entanto, apesar de vários marcadores candidatos terem sido analisados, nenhum foi identificado e o papel das investigações laboratoriais está limitado à eliminação das causas tratáveis de demência.

As características patológicas da doença de Alzheimer são placas senis e emaranhados neurofibrilares por todo o córtex cerebral, mas principalmente no hipocampo. O primeiro estágio do desenvolvimento das placas é o depósito de proteína β -amiloide, que é produzida através da clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP). Essa proteína é codificada no cromossomo 21, o que pode explicar por que indivíduos com síndrome de Down (trisomia do 21) são propensos ao desenvolvimento precoce de alterações semelhantes ao Alzheimer no SNC. Os emaranhados neurofibrilares desenvolvem-se como resultado da agregação de proteína tau, induzida pela hiperfosforilação a qual é submetida, mas a causa determinante de qualquer um destes processos permanece desconhecida. À medida que a doença se desenvolve, ocorre uma atrofia cerebral difusa. A anormalidade funcional mais evidente na doença de Alzheimer é a redução da atividade colinérgica cerebral. Isso levou ao desenvolvimento de tratamentos que utilizam inibidores de colinesterase, porém, até o momento, estes apresentam benefício limitado e apenas no início da doença.

A maior parte dos casos de doença de Alzheimer é esporádica, no entanto alguns casos apresentam herança autossômica dominante e ocorrem devido a mutações nos genes que codificam a APP ou as presenilinas 1 e 2. Fatores genéticos também induzem a doença de Alzheimer esporádica: cerca de 80% dos pacientes possuem pelo menos um alelo $\epsilon 4$ do gene que codifica a apolipoproteína E (sendo $\epsilon 3$ o alelo usual). Entretanto, o fundamento dessa associação permanece incerto.

Depressão

Introdução

A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais comuns. Suas características típicas são o mau humor, a perda do interesse e da capacidade de sentir prazer (anedonia), a redução de energia e o aumento da fadiga; outros elementos comuns incluem retardo psicomotor, dificuldade de movimentos e formação desordenada de ideias (p. ex., hipocondria, sentimentos de inadequação). Sintomas somáticos são comuns, particularmente dor de cabeça e fadiga. Em casos graves, alucinações auditivas, delírios e ideias suicidas podem estar presentes. Episódios distintos recorrentes são comuns, embora alguns pacientes vivenciem a depressão crônica de baixo grau (distímia). A depressão pode ocorrer sozinha (transtorno unipolar) ou (menos frequentemente) ser uma característica do transtorno afetivo bipolar (psicose maníaco-depressiva) com episódios de depressão ou hipomania intercalados com períodos de normalidade.

A depressão pode se desenvolver como uma resposta natural a doenças físicas (transtorno de ajustamento com humor depressivo), mas normalmente não é tão severa como a depressão que surge sem fatores desencadeantes. Se a doença associada é autolimitante, esta pode ser apenas transitória. No entanto, a fronteira entre o transtorno de ajustamento com humor depressivo e a doença depressiva não é completamente definida e os sintomas depressivos que surgirem em um paciente com doença física não devem ser considerados como uma resposta à doença. De fato, como alguns sintomas depressivos podem ser característicos de doenças orgânicas, a possibilidade de depressão deve ser seriamente considerada. Cerca de um terço dos pacientes com doença física apresentam sintomas depressivos e a depressão maior está presente em até 15% deles, com a prevalência correlacionando-se com o número de sintomas físicos. A comorbidade de sintomas depressivos não tratados piora o quadro da doença física (p. ex., doenças cardiovasculares, diabetes, artrite). Indicadores de um possível transtorno depressivo incluem: incapacidade de se adaptar à doença, reduzida capacidade funcional, recuperação mais lenta que o esperado e redução na atividade social.

Depressão e função da tireoide

O diagnóstico diferencial inclui vários outros transtornos psiquiátricos e a depressão pode coexistir com outras doenças, por exemplo, o transtorno de pânico. A doença orgânica que mais frequentemente pode ser confundida com a depressão é o hipotireoidismo, ainda que a apatia seja mais comum que os verdadeiros sintomas depressivos no último. Outras características incluem desatenção e perda de memória recente. A Psicose de Frank devido ao hipotireoidismo (“loucura mixedematosa”) agora é rara. O hipotireoidismo é uma condição comum, especialmente nos idosos; suas manifestações podem ser variáveis e deve ser afastado pela dosagem do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e das concentrações de tiroxina livre em qualquer paciente que apresente depressão ou declínio da função cognitiva. As manifestações psiquiátricas melhoram com o tratamento de reposição de tiroxina, embora algumas vezes a disfunção cognitiva persista provavelmente devido ao

efeito deletério da deficiência crônica do hormônio tireoideano sobre o SNC. A depressão refratária ao tratamento pode mostrar um padrão de “eutireoidismo doente” (TSH plasmático e concentrações de tiroxina livre baixos, [Cap. 19](#)) e pode responder ao tratamento com tiroxina; a função da tireoide deve ser reavaliada com a melhora da depressão, já que é improvável que seja um hipotireoidismo primário. Em alguns pacientes, o início do tratamento com tiroxina pode agravar temporariamente os sintomas psiquiátricos ou mesmo precipitar um episódio maníaco, em indivíduos suscetíveis (p. ex., aqueles com história familiar de transtorno afetivo). Deve-se lembrar que, especialmente em pessoas idosas, o hipertireoidismo ocasionalmente se apresenta de forma atípica (hipertireoidismo apático) e pode ser confundido com depressão. A disfunção da tireoide é discutida em detalhes no [Capítulo 19](#).

Depressão e função adrenal

A depressão é uma característica comum da síndrome de Cushing, sendo hipófise dependente ou independente, ou o resultado ou a administração de esteroides exógenos (embora este possa também causar euforia). O fato de o cortisol em vez de corticotropina (hormônio adrenocorticotrófico, ACTH) ser a causa dos sintomas depressivos é sugerido pela ausência de qualquer excedente de depressão em pacientes com síndrome de Nelson (na qual as concentrações de ACTH são elevadas, mas o cortisol é baixo). Além disso, a metirapona, que inibe a síntese de cortisol e causa o aumento de concentrações de ACTH, tem um efeito benéfico sobre a depressão na síndrome de Cushing. A depressão na síndrome de Cushing é mais frequente em mulheres e em grupos etários mais velhos, e sua gravidade mostra alguma correlação com a gravidade de outras características da doença. A administração aguda de doses elevadas de corticosteroides (p. ex., prednisolona 30 mg/dia) pode levar a hiperfagia, insônia e euforia, mas a sua retirada repentina pode precipitar a depressão.

Pacientes com depressão muitas vezes não conseguem mostrar supressão da concentração de cortisol plasmático no teste de supressão noturna com dexametasona ([Cap. 18](#)) e (embora com menos frequência) no teste convencional com baixa dose, no qual 0,5 mg de dexametasona é administrado a cada 6 horas por 48 horas.

A depressão pode levar a perda acelerada da densidade mineral óssea e risco aumentado de fratura: a hipercortisolemia, em parte, é a provável causa.

A depressão também pode ser uma característica da doença de Addison. Os sintomas podem preceder os sinais físicos clássicos da doença, mas respondem ao tratamento de reposição de cortisol.

Depressão na síndrome metabólica e diabetes

Há uma associação bem conhecida entre o diabetes melito e a depressão. O dr. Thomas Willis, um médico britânico do século 17, considerava “tristeza ou mágoa prolongada” as causas do diabetes. Um estudo mostrou uma prevalência de 9,3% de depressão maior nos diabéticos, comparado a 6,1% na população em geral. A presença de depressão em diabéticos está associada a um mau controle glicêmico com consequências ruins, mas a intervenção psiquiátrica adequada pode reduzir a morbidade associada ao diabetes. Tanto o diabetes quanto a depressão são fatores de risco para a doença cardiovascular; o risco de pacientes com depressão é aproximadamente o dobro em comparação a pessoas não depressivas.

Parece mais provável que o diabetes predisponha mais à depressão do que o oposto. Um estudo prospectivo de nove anos com pessoas depressivas e não depressivas não mostrou risco aumentado para o diabetes em pessoas com depressão. Além disso, o tratamento da depressão em pacientes com diabetes não tem efeito no controle glicêmico. Como o diabetes predispõe à depressão é incerto, mas a resistência à insulina, como parte da resposta metabólica ao estresse psicossocial decorrente de se ter uma doença crônica pode, em parte, ser a responsável.

O principal fator patogênico subjacente ao diabetes tipo dois é a resistência à ação da insulina, sendo a resistência à insulina também a base da síndrome metabólica ([Cap. 15](#)). Esta síndrome compreende uma variedade de anomalias, incluindo obesidade visceral, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão, que são fatores de risco para o diabetes tipo dois e para a doença cardiovascular. A prevalência da síndrome metabólica em pacientes com diabetes é alta. Várias outras anormalidades foram descritas tanto na depressão quanto na síndrome metabólica, incluindo a hipercortisolemia, função anormal do sistema nervoso autônomo (p. ex., aumento da frequência cardíaca no repouso com redução da variabilidade da frequência cardíaca), disfunção endotelial, aumento da reatividade plaquetária e evidências de inflamação persistente.

As concentrações plasmáticas de fatores nutricionais como a 25-hidroxivitamina D e de ácidos graxos ω -3 mostram-se consistentemente baixas em pacientes depressivos. A primeira está ligada à reduzida atividade física e baixa exposição à luz solar, enquanto o último relaciona-se à modulação da atividade de citocina levando ao aumento das atividades hipotálamo-hipófise-adrenal e inflamatória. Não há evidências dos benefícios da suplementação na dieta.

Transtorno de estresse pós-traumático

Esta síndrome pode surgir como resultado da exposição a qualquer trauma psicológico grave; o trauma físico também pode estar envolvido. Exemplos de causas incluem vivenciar desastres naturais, guerra, terrorismo, testemunhar morte violenta, tortura e estupro. Suas características abrangem:

- lembranças intrusivas e recorrentes do evento (*flashbacks*)
- sentimentos de distanciamento e isolamento (sintomas de esquiwa)
- sintomas persistentes de aumento da excitação (p. ex., reflexo de sobressalto exagerado).

A severidade da doença é dependente tanto de fatores relacionados ao evento em si (p. ex., a gravidade, a proximidade) quanto da personalidade do indivíduo, alguma história de doença psiquiátrica ou outros fatores.

Anormalidades endócrinas associadas ao transtorno de estresse pós-traumático incluem a diminuição da secreção de cortisol secundária à diminuição da secreção de ACTH (apesar do aumento da secreção do hormônio liberador de corticotrofina, CRH). A resposta do ACTH ao CRH está reduzida e a resposta à dexametasona, aumentada, sugerindo uma maior retroalimentação negativa. Isso contrasta com o cortisol elevado e com a sensibilidade diminuída a dexametasona que é característica de vários outros distúrbios psiquiátricos. A excreção urinária de catecolaminas aumenta e há evidência de aumento da atividade da noradrenalina (norepinefrina) e da serotonina no SNC, sendo estes dois neurotransmissores conhecidos por terem função de armazenagem e recuperação de memória. Alguns pacientes com transtorno de estresse pós-traumático possuem a concentração plasmática dos hormônios da tireoide aumentada e uma resposta aumentada do TSH ao TRH (hormônio liberador de tireotrofina), e ainda são clinicamente eutireoideos.

A ressonância magnética funcional (fMRI) do cérebro sugere características comuns entre o transtorno de estresse pós-traumático e o transtorno obsessivo-compulsivo.

Esquizofrenia

A história da pesquisa em esquizofrenia está desordenada com a descoberta e o posterior abandono de supostos biomarcadores da doença ou sua etiologia. Um recente interesse tem se concentrado nas elevadas concentrações plasmáticas de citocinas inflamatórias encontradas em pacientes no primeiro episódio psicótico e na esquizofrenia crônica. Foi proposto que a inflamação aguda aumenta a taxa de recidiva dos sintomas de esquizofrenia e as difusas influências, diretas e indiretas, das citocinas sobre as vias dos neurotransmissores cerebrais e sobre a plasticidade neural sugerem um mecanismo. A ampliação do tratamento antipsicótico com fármacos anti-inflamatórios, ácido acetilsalicílico (aspirina) e celecoxib (um inibidor de ciclo-oxigenase-2) tem sido proposta e pode melhorar a resposta ao tratamento em alguns pacientes.

Apesar das grandes anormalidades funcionais que podem estar presentes em pacientes com esquizofrenia, distúrbios metabólicos significativos são relativamente raros. As concentrações basais da maioria dos hormônios são normais na esquizofrenia (elevações da vasopressina são exceção), embora as respostas do TSH e das gonadotrofinas aos seus respectivos hormônios liberadores estejam tipicamente diminuídas. No entanto, alterações metabólicas significativas podem ocorrer como consequência do tratamento com fármacos psicotrópicos, conforme descrito posteriormente neste capítulo. Além disso, o abuso de substâncias é frequente em pacientes com esquizofrenia e isso pode causar alterações metabólicas, por exemplo, hiponatremia com o uso de anfetaminas (particularmente o metilenodioximetanfetamina, MDMA, “ecstasy”), hipoglicemia com o uso de etanol (Cap. 17) e diminuição da secreção de gonadotrofinas com o uso de opioides.

MANIFESTAÇÕES ENDÓCRINAS E METABÓLICAS DAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

O hipotálamo é fundamental na regulação do sistema endócrino e do sistema nervoso simpático e está envolvido nas respostas comportamentais, por isso não é de se estranhar que muitas doenças psiquiátricas afetem a função endócrina. No entanto, nem todas: a esquizofrenia (anteriormente) é uma evidente exceção.

Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Anormalidades na secreção de cortisol são comuns nas doenças psiquiátricas. Aproximadamente 50% dos pacientes com depressão apresentam hipercortisolemia (embora com preservação da variação circadiana normal) secundária a uma maior secreção de CRH e conseqüentemente de ACTH, no entanto, a resposta de secreção do ACTH a uma dose intravenosa de CRH é reduzida (em contraste com os pacientes com doença de Cushing, nos quais ela está normalmente exagerada). A secreção de vasopressina aumentada pode contribuir também para o aumento da secreção de ACTH na depressão.

A razão para o aumento da atividade do CRH não está clara. Isso pode ser resultado da diminuição da retroalimentação inibitória normal do cortisol no hipotálamo, mas poderia também ser parte da enfermidade subjacente ou uma resposta a ela.

Os indivíduos com dependência alcoólica podem desenvolver características da síndrome de Cushing (pseudo-Cushing), mas estas geralmente desaparecem rapidamente com a retirada do álcool.

As semelhanças entre as características da síndrome da fadiga crônica e da insuficiência adrenal determinaram a investigação a respeito da função endócrina na primeira condição. As concentrações plasmáticas de cortisol tendem a estar um pouco menores que o normal, embora a capacidade de resposta adrenal ao ACTH não esteja prejudicada e as respostas do ACTH e do cortisol à hipoglicemia provocadas pela insulina sejam normais. O tratamento com doses baixas (5-10 mg/dia) de hidrocortisona tem se mostrado benéfico em alguns pacientes.

As concentrações de cortisol plasmático estão frequentemente diminuídas em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático; estes pacientes muitas vezes demonstram maior sensibilidade aos efeitos supressivos da dexametasona sobre a secreção de cortisol. Isso contrasta com as descobertas em muitos outros transtornos psiquiátricos, nos quais a hipercortisolemia é acompanhada de sensibilidade a dexametasona reduzida.

A resposta do ACTH ao CRH está diminuída em alguns pacientes com transtornos de ansiedade, mas as concentrações de cortisol plasmático estão normais. A função hipotálamo-hipófise-adrenal tem sido descrita como normal em pacientes com esquizofrenia.

Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide

Pacientes com depressão frequentemente demonstram alterações na função da tireoide. Relata-se que até 20% dos pacientes com depressão apresentam “eutireoidismo doente” (anteriormente) ou hipotireoidismo subclínico, com concentrações de tiroxina normais, porém com concentrações ligeiramente elevadas de TSH secundárias ao aumento da secreção de TRH e com aumento da resposta do TSH ao TRH. Este padrão é mais comum em pacientes com transtorno bipolar. Outros pacientes (mais particularmente aqueles com depressão unipolar) apresentam uma resposta diminuída do TSH ao TRH. No entanto, isto não é peculiar à depressão, tendo sido relatado também na esquizofrenia e no alcoolismo. O tratamento com antidepressivos leva à normalização dos testes de função da tireoide, embora seja importante saber que o tratamento com tri-iodotironina, aparentemente, aumenta a eficácia destes medicamentos em alguns pacientes, tanto aumentando a velocidade à qual eles se tornam ativos, quanto a resposta global. Isso sugere que pode haver uma ligação específica entre a função da tireoide e o transtorno de humor, e não os sintomas serem apenas uma consequência do metabolismo cerebral reduzido. A tri-iodotironina é amplamente utilizada por psiquiatras para esta finalidade.

Pacientes com outras doenças psiquiátricas agudas e crônicas podem demonstrar as características da “Síndrome do eutireoidismo doente” (Cap. 19) e os pacientes com anorexia nervosa tipicamente demonstram as alterações características da fome, com uma baixa concentração de tiroxina plasmática, concentração de tri-iodotironina reversa aumentada e reduzida resposta do TSH ao TRH.

Anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

A secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) está prejudicada no baixo peso corporal (Cap. 18) e a oligo/amenorreia é frequentemente relatada por mulheres com anorexia nervosa. A amenorreia é frequentemente uma característica da depressão moderada a grave e pode resultar da diminuição na liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) da hipófise anterior. A liberação pulsátil de FSH e de LH ocorre durante o sono de onda lenta (SWS, do inglês Slow-Wave Sleep) (i.e, não REM), mas esta fase é reduzida ou ausente na depressão de moderada a grave. Tem sido relatado que a testosterona apresenta um efeito antidepressivo em homens hipogonadais deprimidos.

Anormalidades na secreção do hormônio do crescimento

A anorexia nervosa normalmente também promove um aumento da concentração plasmática do hormônio do crescimento com respostas exageradas ao hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), porém com diminuição das concentrações do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), provavelmente devido a uma combinação entre perda de peso e aumento das concentrações de glicocorticoides.

Duas importantes anormalidades na secreção do hormônio do crescimento foram descritas na depressão: a hipersecreção durante o dia e a redução da secreção durante o sono. Como o hormônio do crescimento também é secretado em rompantes pela hipófise durante o SWS, esta última anormalidade pode surgir pela redução do SWS que é encontrada na depressão.

Anormalidades na secreção de prolactina

A ansiedade é uma causa comum de hiperprolactinemia e a coleta do sangue para a dosagem de prolactina deve sempre ser feita em condições que minimizem o estresse.

As concentrações noturnas de prolactina plasmática estão aumentadas em alguns pacientes com esquizofrenia, mas concentrações elevadas de prolactina nesta condição são normalmente uma consequência do tratamento com antagonistas do receptor da dopamina (a seguir).

A secreção de prolactina está geralmente normal na depressão, embora a capacidade de resposta a estímulos, tais como ao L-triptofano, possa estar diminuída.

Outras anormalidades metabólicas

Vários transtornos psiquiátricos podem levar a anormalidades nos fluidos, nos eletrólitos e no equilíbrio ácido-base. A alcalose respiratória pode ocorrer como resultado da hiperventilação em estados de ansiedade e foi mencionada anteriormente. Anormalidades associadas ao abuso de drogas são discutidas individualmente no [Capítulo 40](#). Os exemplos incluem hipofosfatemia no alcoolismo e na abstinência alcoólica e a depleção de potássio e magnésio no abuso de diuréticos e laxantes. A hipocalemia severa pode se desenvolver na anorexia nervosa secundária à inanição crônica e pode ser exacerbada por vômitos e abuso de laxantes. Os pacientes com bulimia são particularmente propensos a desenvolver depleção de potássio com alcalose hipoclorêmica como resultado do vômito autoinduzido. A hipofosfatemia pode também ocorrer, mas está particularmente associada à realimentação (p. 211). Múltiplas deficiências de nutrientes minerais podem ocorrer em ambas as condições e na depressão. A polidipsia psicogênica pode causar hiponatremia profunda e pode ser difícil de distinguir do diabetes insipidus, já que a produção cronicamente elevada de urina pode provocar a “lavagem medular” com decréscimo secundário da capacidade de concentração dos rins ([Cap. 4](#)).

COMPLICAÇÕES METABÓLICAS DOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

Lítio

O lítio é um valioso estabilizador do humor, amplamente utilizado no tratamento do transtorno bipolar, tanto na profilaxia, quanto no tratamento de episódios agudos (particularmente de mania). No entanto, possui o potencial para causar efeitos adversos graves. Estes estão diretamente relacionados à sua concentração plasmática e a monitoração das concentrações plasmáticas a cada três meses é obrigatória ([Cap. 39](#)).

O lítio reduz a capacidade de resposta das partes distais do nefro à vasopressina (hormônio antidiurético), resultando numa diminuição da capacidade de concentrar a urina. Esse efeito é apresentado pela maioria dos pacientes que estão sendo tratados com o fármaco, mas raramente é de importância clínica, embora alguns pacientes desenvolvam diabetes insípido nefrogênico. Isso é parcialmente reversível com a sua retirada. O lítio é 95% excretado pelos rins e a desidratação diminui a taxa de filtração glomerular, desta forma aumentando a concentração e potencialmente exacerbando o seu efeito tóxico. No entanto, desde que a toxicidade aguda seja evitada, o lítio raramente causa lesão renal em longo prazo.

O lítio também pode interferir na função da tireoide e causar hipotireoidismo primário, sendo maior o risco de isso ocorrer na presença de autoanticorpos tireoidianos. Por essas razões, a creatinina plasmática (e, portanto, a taxa de filtração glomerular – TFG) e as concentrações do hormônio estimulador da tireoide (TSH) devem ser avaliadas antes do início do tratamento com lítio e em intervalos regulares (p. ex., a cada 4 a 6 meses) posteriormente.

Medicamentos que causam hiperprolactinemia

A secreção de prolactina pela hipófise anterior é inibida pela dopamina e, dado o fato de que vários medicamentos - antipsicóticos (p. ex., fenotiazinas, butirofenonas) são antagonistas da dopamina (receptor D_2), não é de se estranhar que sejam uma causa frequente de hiperprolactinemia. A metoclopramida e a domperidona, dois medicamentos antieméticos amplamente utilizados, também possuem este efeito. A concentração de prolactina pode ser aumentada para até 2500 mU/L, dentro do intervalo observado em pacientes portadores de microprolactinomas. As características clínicas da hiperprolactinemia são, no entanto, relativamente incomuns, mas amenorreia, galactorreia e ampliação do peito podem ocorrer em mulheres, e ginecomastia e impotência nos homens. A hiperprolactinemia é menos frequente com o uso dos novos antipsicóticos de segunda geração, por exemplo, olanzapina e quetiapina (embora seja observada com a risperidona), cujas ações são não dopaminérgicas ou possuem maior afinidade pelos receptores da 5-hidroxitriptamina (serotonina) do que pelos receptores de dopamina.

Medicamentos que causam hiponatremia

Vários medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com transtornos psiquiátricos podem interferir na homeostase da água (provavelmente através da estimulação da secreção de vasopressina) e induzir hiponatremia. Estes incluem inibidores seletivos da recaptação da serotonina (paroxetina) e carbamazepina, essencialmente um anticonvulsivante, mas também usado na profilaxia do transtorno bipolar. Na maioria dos pacientes, qualquer hiponatremia resultante é apenas leve e assintomática, mas há um risco de retenção significativa de água, levando à intoxicação. A concentração sérica de sódio (e, menos frequentemente, a osmolaridade) deve ser monitorada em pacientes tratados com estes fármacos.

Medicamentos que causam hiperglicemia e hiperlipidemia

A prevalência do diabetes melito é maior em pacientes com esquizofrenia em comparação à população em geral, mas a introdução da clorpromazina em 1956 provocou um aumento significativo e o termo “diabetes clorpromazina” foi usado para descrever isto. O mecanismo parece ser a resistência à insulina. Novos antipsicóticos de segunda geração também podem causar hiperglicemia e hipertrigliceridemia, e, algumas vezes, hipercolesterolemia, embora com menor frequência. A clozapina está particularmente relacionada, seguida da olanzapina; anormalidades metabólicas são menos comuns com a risperidona e a quetiapina e menos ainda com o aripiprazol. O ganho de peso é frequente tanto com clozapina quanto com olanzapina. Recomenda-se que a hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) e as concentrações de lipídios sejam avaliadas no início do tratamento com qualquer antipsicótico e repetida duas vezes ao ano em pacientes submetidos a clozapina (também aconselha-se estar sob vigilância para a agranulocitose, um efeito adverso potencialmente letal) e a olanzapina e anualmente, para outros antipsicóticos.

Medicamentos que interferem na função hepática

Muitos medicamentos podem causar alterações hepáticas leves que normalmente manifestam-se com o aumento da atividade da aminotransferase plasmática e/ou da fosfatase alcalina. Exemplos incluem clorpromazina, haloperidol e alguns antidepressivos tricíclicos. A clorpromazina pode causar colestase e esta pode persistir após a descontinuação do fármaco. A hepatotoxicidade do valproato é um problema específico. Este medicamento, usado principalmente como um anticonvulsivante, tornou-se um dos medicamentos estabilizadores do humor mais utilizados. Vários casos de hepatotoxicidade fatal foram relatados. Os pacientes que apresentam letargia, anorexia, náuseas e icterícia são diagnosticados com hiperamonemia (apesar de concentração elevada de amônia ter sido relatada em pacientes que receberam valproato na ausência de toxicidade evidente). Infelizmente, esta reação é idiossincrática, não sendo dependente nem da dose, nem da concentração do fármaco, de modo que a monitoração terapêutica da concentração não tem nenhum valor na prevenção.

Muitos dos medicamentos utilizados na prática psiquiátrica afetam a ligação das proteínas plasmáticas (particularmente a carbamazepina) ou o sistema de enzima citocromo hepático, provocando mudanças na disponibilidade de outros fármacos que utilizam a mesma via. O resultado pode ser a redução dos efeitos terapêuticos de um fármaco ou o aumento dos seus efeitos adversos.

AVANÇOS FUTUROS

Modelos simples dos transtornos psiquiátricos do tipo “mono-neurotransmissores” são cada vez mais insustentáveis, e juntamente com eles, as simples distinções entre doença mental e física. Evidências têm se acumulado sobre a interação dos processos, neuroendócrino e inflamatório, em muitos transtornos psiquiátricos. Alguns transtornos que se agrupam epidemiologicamente (depressão e doenças cardiovasculares) podem não ser independentes, mas sim as manifestações de um mesmo processo patogênético. Embora pareça improvável que dosagens individuais ou mesmo de grupos de analitos simples no sangue periférico sempre terão valor no diagnóstico ou na administração dos principais transtornos psiquiátricos, é possível prever um papel crescente para o bioquímico clínico na psiquiatria. A farmacogenética – o estudo da influência genética sobre a capacidade de resposta a fármacos – tem o potencial de facilitar uma abordagem mais acurada na prescrição, tanto em relação à seleção quanto na dosagem dos fármacos. E, dado que algumas desordens psiquiátricas são claramente, pelo menos em parte, de origem genética, a identificação de genes que conferem suscetibilidade a estas condições permitirá o desenvolvimento de testes baseados em *microarrays* para identificar indivíduos com risco elevado. Estes poderiam então ser alvo de intervenção para o gerenciamento de outros fatores de risco ou, possivelmente, para o tratamento medicamentoso profilático.

CONCLUSÃO

Atualmente, a maioria dos transtornos psiquiátricos é diagnosticada clinicamente. O objetivo das investigações bioquímicas em pacientes com sintomas psiquiátricos é excluir uma causa orgânica. No entanto, muitos transtornos psiquiátricos podem dar origem a alterações metabólicas e endócrinas, assim como o tratamento com fármacos psicotrópicos.

Leitura complementar

De Jonge P, Roest AM. Depression and cardiovascular disease: the end of simple models. *Br J Psychiatry* 2012;201:337–8.

Uma curta revisão da interdependência das desordens físicas e psiquiátricas.

Gelder M, Andreasen N, Lopez-Ibor J et al. *New Oxford textbook of psychiatry*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.

Um livro-texto avançado e único sobre psiquiatria.

Gelder M, Mayou R, Geddes J. *Psychiatry*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.

Uma boa introdução para a linguagem da psiquiatria, as principais desordens psiquiátricas e o seu controle.

Harmer CJ, Cowen PJ, Goodwin GM. Efficacy markers in depression. *J Psychopharmacol* 2011;25:1148–58.

Uma revisão sobre os efeitos da depressão e seu tratamento nos principais fatores psicológicos tais como processamento emocional.

Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455:894–902.

Uma revisão de diversas abordagens neurobiológicas (comportamental, bioquímica, eletrofisiológica) informando sobre as principais teorias da depressão.

Osborn DPJ, Wright CA, Levy G et al. Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: Systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:84. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/8/84>.

Uma revisão abrangente da ocorrência e das características da síndrome metabólica nas principais desordens psiquiátricas, com ênfase nas psicoses.

Pariante C, Lightman S. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008;31:464–8.

Uma pequena revisão do papel do eixo HPA no estresse e na depressão, e a possibilidade de ele ser alvo de tratamentos.

Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 11th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2012.

Compreensão abrangente do uso de tratamentos com fármacos, seus efeitos e como monitorá-los.

Aspectos bioquímicos da doença neurológica

Paul Hart • Clare M. Galtrey • Dominic C. Paviour • Min Htut

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

ENCEFALOPATIA

Encefalopatia tóxica e metabólica
Encefalopatia séptica
Encefalopatia autoimune
Demência

DESORDENS DA MEDULA ESPINAL

Deficiência de vitamina B₁₂ (degeneração subaguda da medula espinal)
Deficiência de folato
Deficiência de cobre
Deficiência de vitamina E
Mielopatia hepática
Deficiência de hexosaminidase A
Adrenomieloneuropatia

NEUROPATIA PERIFÉRICA

Neuropatia axonal dolorosa de fibras finas
Neuropatias diabéticas
Neuropatias imunomediadas
Neuropatias inflamatórias agudas e variantes
Polineuropatias desmielizantes inflamatórias crônicas e variantes incluindo neuropatias paraproteinêmicas
A doença renal crônica e insuficiência renal estabelecida
Doença hepática
Distúrbios endócrinos
Neuropatias periféricas nutricionais
Neuropatia associada à cirurgia bariátrica
Síndrome de Strachan
Neuropatias metabólicas
Desordens mitocondriais
Neuropatias paraneoplásicas

DESORDENS DE MOVIMENTO

ATAXIA

Ataxia de Friedreich
Ataxia com deficiência isolada de vitamina E
Abetalipoproteinemia
Ataxia-telangiectasia
Ataxia de início precoce com apraxia oculomotora e hipoalbumemia
Síndrome do cromossomo X frágil associada a ataxia/tremor
Deficiência de hexosaminidase (gangliosidoses GM2)
Xantomatose cerebrotendínea (colestanolose)
Lipofuscinosseceroide neuronal
Doença celíaca

DESORDENS INFLAMATÓRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços significativos observados em laboratórios e dos diagnósticos por imagem, muitas das condições vistas por neurologistas ainda são diagnosticadas no campo puramente clínico. Em neurologia, ainda não existe um substituto para um histórico clínico meticuloso e um exame cuidadoso.

A investigação neurológica inclui todas as modalidades de imagem, testes neurofisiológicos de ambos os sistemas nervosos, central e periférico, e investigações laboratoriais, incluindo hematologia, bioquímica, imunologia, histopatologia e citologia. Este capítulo irá focar nas condições neurológicas para as quais as anormalidades bioquímicas são pertinentes. Capítulos separados abordam os aspectos bioquímicos do líquido cerebrospinal, das doenças musculares e de outras condições que se sobrepõem à prática neurológica geral.

ENCEFALOPATIA

“Encefalopatia” é o termo usado para qualquer doença difusa do cérebro que altere sua função ou estrutura. É uma condição comum que engloba o coma, o estado de confusão aguda, o delírio e a demência. O marco da encefalopatia é a alteração do estado mental.

A encefalopatia é causada tanto por processos que afetam diretamente a estrutura do cérebro quanto por fatores sistêmicos e metabólicos (Quadro 36.1). A encefalopatia pode ocorrer de forma aguda (de horas a dias), subaguda (de semanas a meses) ou crônica (por anos) (Tabela 36.1). Embora os mecanismos de muitas causas da encefalopatia sejam bem compreendidos, a fisiopatologia da encefalopatia metabólica é menos clara, mas deve envolver mudanças nos aminoácidos e no perfil dos neurotransmissores.

QUADRO 36.1

Algumas causas de encefalopatia metabólica

- Tóxica
 - Álcool
 - Drogas
 - Monóxido de carbono
- Desordens nutricionais
 - Deficiência de tiamina (síndrome de Wernicke-Korsakoff)
 - Deficiência de vitamina B₁₂
- Falência de órgãos
 - Insuficiência hepática
 - Insuficiência renal estabelecida
 - Insuficiência cardiorrespiratória (hipóxica/isquêmica e hipercápnica)
- Desordens diabéticas
- Hipoglicemia
- Hiperglicemia (cetoacidose diabética e estado de hiperosmolaridade hiperglicêmica)
- Distúrbios do equilíbrio de sódio e água
 - Hiponatremia
 - Hipernatremia
- Hipercalcemia
- Encefalopatia séptica

TABELA 36.1 Causas neurológicas da encefalopatia

Aguda (horas a dias)	Trauma Infecção (p. ex., meningite/ encefalite) Vascular (p. ex., doença cerebrovascular) Lesões ocupadoras de espaço
Subaguda (semanas- meses)	Infecção (p. ex., HIV, leucoencefalopatia multifocal progressiva, doença de Lyme) Neoplásica (primária ou secundária) Inflamatória (p. ex., vasculite cerebral) Encefalite autoimune (imunomediada, paraneoplásicas, Hashimoto) Degenerativa (p. ex., doença de Creutzfeldt-Jakob; doença mitocondrial)
Crônica (anos)	Degenerativa (doença de Alzheimer, doença de Parkinson)

Para pacientes apresentando alteração de consciência, uma história detalhada muitas vezes deve ser obtida da família, de amigos e de outros profissionais de saúde, para determinar as condições médicas preexistentes e o tempo de início da alteração do estado mental. Por exemplo, pacientes apresentando consciência alterada seguida de apneia e parada cardíaca são mais prováveis de sofrerem encefalopatia hipóxico-isquêmica, mas as causas alternativas precisam ser excluídas. O acesso à medicação, os problemas psiquiátricos prévios ou o uso de drogas ilícitas podem sugerir intoxicação. Caso se saiba que o paciente é diabético, a hipo- ou a hiperglicemia são as causas mais prováveis. Pacientes que usam diuréticos estão sob o risco de hiponatremia.

Ambos os exames sistêmicos gerais e neurológicos detalhados são requeridos para determinar a causa da encefalopatia. Odores específicos da respiração sugerem certas causas, por exemplo, os similares à amônia (uremia), à fruta (cetoacidose), ao mofo ou peixe (falência hepática aguda), à cebola (para-aldeído) e ao alho (organofosforados). Hipertensão pode indicar intoxicação por anfetaminas ou cocaína ou encefalopatia hipertensiva. Um exame da pele pode mostrar sinais de doença hepática crônica, fistula por hemodiálise, cicatrizes de esternotomia prévia de uma cirurgia cardíaca ou marcas de injeção por uso de medicamento intravenoso.

Exames neurológicos devem ser divididos em sinais focais (localizados) e globais (não localizados). Sinais globais sugerem um processo que afeta o cérebro como um todo e que inclui alterações de consciência (estado de confusão aguda, delírio e coma). O grau do coma pode ser quantificado pelo Escore de Coma de Glasgow, no qual o escore mínimo é 3/15 ([Tabela 36.2](#)).

TABELA 36.2 Escala de coma de Glasgow (GCS)

O total é obtido somando os escores de cada coluna

Melhor resposta ocular	Melhor resposta verbal	Melhor resposta motora	
Sem abertura ocular	1 Sem resposta visual	1 Sem resposta motora	1
Abertura ocular em resposta à dor	2 Sons incompreensíveis	2 Responde à dor em extensão	2
Abertura ocular com estímulo verbal	3 Palavras inapropriadas	3 Responde à dor em flexão anormal	3
Abertura ocular espontânea	4 Confuso	4 Eliminação da dor	4
	Orientado	5 Localiza a dor	5
		Obedece aos comandos	6

Outros sinais neurológicos globais incluem convulsões generalizadas, tremores, asterixis (tremores espasmáticos abdominais nas mãos que parecem asas de borboleta batendo) e mioclonia (breve contração involuntária, frequentemente multifocal). Sinais focais indicam a localização do problema em uma parte do cérebro, por exemplo, distúrbios visuais ou da fala por uma patologia no córtex cerebral ou distúrbios no movimento dos olhos, fala arrastada ou problemas de deglutição por patologia no tronco encefálico. Sinais neurológicos focais normalmente sugerem uma causa neurológica primária para a encefalopatia.

Dois terços das encefalopatias são secundários aos fatores metabólicos sistêmicos. É importante que estes sejam excluídos antes de se assumir que haja uma causa neurológica. Muitas encefalopatias metabólicas são reversíveis, se tratadas prontamente. As investigações de um paciente com encefalopatia devem incluir exames de sangue, urinálise, estudos de imagem, e, quando indicado, exame do líquido cerebrospinal e eletroencefalograma. Cada vez mais, as investigações laboratoriais estão sendo usadas para fazer diagnósticos definitivos das causas neurológicas devido à melhor identificação dos anticorpos para as síndromes de encefalite autoimune e biomarcadores nas doenças neurodegenerativas ([Tabela 36.3](#)).

TABELA 36.3 Investigações para a encefalopatia

Teste	Causa da encefalopatia
Primeira linha	
Sangue/soro	
Hemograma completo	

Eletrólitos séricos (osmolalidade, se requisitada)	Elevada contagem de células brancas (infecção), macrocitose (álcool, hipotireoidismo)
Glicemia	Hipo- e hipernatremia, hipercalcemia
Ureia e creatinina	Hipo- e hiperglicemia
Testes de função hepática	Uremia
[H ⁺] arterial (pH)	Insuficiência hepática
PO ₂ e PCO ₂ arterial	Cetoacidose diabética e encefalopatia hipercápnica
Proteína C-reativa	Hipóxia/isquemia e hipercapnia
Taxa de sedimentação de eritrócitos	Infeccioso
Teste de função tireoideana	Infeccioso e autoimune
Vitamina B ₁₂ e folato	Tireoidite de Hashimoto
Urina	Deficiência nutricional
Cetonas	Cetoacidose diabética
Triagem para drogas e álcool	Intoxicação
Outros	
Tomografia computadorizada do cérebro	Estrutural
Segunda linha (se apropriado para a suspeita da condição clínica)	
Sangue/soro	
Amônia	Insuficiência hepática, erros inatos do metabolismo, valproato de sódio
Enzima conversora de angiotensina	Sarcoidose
Anticorpos antinucleares, antineutrófilos citoplasmáticos, anticardiolipina, antígenos nucleares extraíveis	Vasculite cerebral
Anticorpos antitireoide peroxidase	Tireoidite de Hashimoto/encefalopatia responsiva a esteroides
Lactato desidrogenase	Linfoma
Sorologia para sífilis, <i>Borrelia</i> e HIV	Infeccioso
Anticorpos para canal de potássio voltagem-dependente, N-metil-autoimune, receptor de D-aspartato, receptor de glutamato e para a descarboxilase ácido glutâmico	
Anticorpos antineuronais	Paraneoplásico
Líquido cefaloespinal	
Microbiologia, Proteína, glicose	Infeccioso, inflamatório, autoimune e paraneoplásico
PCR viral	Infeccioso
Bandas oligoclonais	Inflamatório
Anticorpos antineuronais	Paraneoplásico
Proteína 14-3-3	Doença de Creutzfeldt-Jakob
Citologia	Meningite carcinomatosa
Outro	
Ressonância magnética do cérebro	Estrutural, infeccioso, autoimune
Eletroencefalografia	Convulsões

Encefalopatia tóxica e metabólica

A encefalopatia tóxica é causada por substâncias exógenas como solventes, medicamentos, radiação, tintas, substâncias químicas industriais e certos tipos de metais. Algumas das causas mais comuns são discutidas a seguir. Mais detalhes podem ser encontrados no [Capítulo 40](#).

Monóxido de carbono

Este gás incolor e inodoro é a causa mais comum de envenenamento acidental na Europa e na América do Norte, assim como a principal causa de mortes por suicídio. Quando de 20-30% da hemoglobina total são ligados ao monóxido de carbono, este causa dor de cabeça, náusea e respirações curtas; quando de 50-60% estão ligados, isto resulta em coma. A exposição ao monóxido de carbono é detectada mensurando a concentração de carboxi-hemoglobina no sangue. O envenenamento por monóxido de carbono é tratado com oxigênio, usando, se disponíveis, equipamentos hiperbáricos em casos graves.

Álcool

Os álcoois, incluindo o etanol, produzem estado mental alterado por depressão nervosa central. O metanol e o etileno glicol, similarmente, causam depressão central direta, mas também são tóxicos para o metabolismo do fígado ao formar ácido fórmico (metanol) e os ácidos glicólico e oxálico (etileno glicol).

As concentrações de metanol e etileno glicol podem ser mensuradas no sangue, mas geralmente a suspeita provém de outras anormalidades bioquímicas. Envenenamento por outras causas gera uma acidose metabólica com elevado intervalo de ânions. O tratamento é por bloqueio da ação da álcool-desidrogenase com etanol ou fomepizol para diminuir a produção de metabólicos tóxicos.

Opioides

A *overdose* causa coma, miose e depressão respiratória. Este pode ser por causas iatrogênicas, acidentais ou suicídio por *overdose* (p. ex., morfina) ou por uso ilícito de drogas (p. ex., heroína). O diagnóstico geralmente é uma suspeita pela tríade clínica, mas uma rápida triagem por exame de urina pode confirmar a exposição ao opioide. O tratamento é feito com naloxona, utilizando dose em bólus seguida por infusão se o paciente responder, em adição ao cuidado de suporte.

Deficiência de tiamina (vitamina B₁)

A encefalopatia de Wernicke-Korsakoff é uma tríade clínica caracterizada por confusão, ataxia e oftalmoplegia (movimentos desordenados dos olhos). Ela consiste em duas síndromes. A primeira, encefalopatia de Wernicke, um estado de confusão aguda ou subaguda com ataxia e oftalmoplegia e a segunda, a demência de Korsakoff, caracterizada por amnésia grave e confabulação. A anterior é frequentemente reversível, mas a última é irreversível e persistente. A encefalopatia de Wernicke-Korsakoff é causada por deficiência de tiamina e é mais comumente vista em alcoólatras, mas também pode ocorrer em pacientes com anorexia, hiperemese gravídica, aqueles recebendo nutrição parental ou no contexto de má absorção e síndrome de realimentação. O papel da mensuração da concentração plasmática de tiamina no diagnóstico e monitoramento permanece controverso e a avaliação funcional por ensaio da transcetolase nas células vermelhas não é mais utilizada pela maioria dos laboratórios para diagnóstico. Portanto, testes laboratoriais são destinados a exclusão de outras condições e para fornecer evidências de fatores de risco (p. ex., macrocitose e testes de função hepática no alcoolismo). A ressonância magnética do cérebro pode mostrar sinais de mudança no tálamo, corpos mamilares, placa tectal e massa cinzenta periaquedutal. O tratamento é com tiamina parental. No Reino Unido, a prática normal é fornecer tiamina em um complexo vitamínico de riboflavina, nicotinamida, piridoxina e ácido ascórbico. O tratamento precoce pode reverter os sintomas rapidamente e prevenir a demência. A administração intravenosa de glicose (inclusive como parte da nutrição parental) em pacientes com má nutrição grave pode exaurir seus (já depletados) suprimentos de tiamina e precipitar a encefalopatia de Wernicke-Korsakoff. A tiamina deve, portanto, ser administrada antes do início de uma infusão de glicose em pacientes de alto risco.

Deficiência de vitamina B₁₂

Ela causa um padrão típico de degeneração de matéria branca produzindo encefalopatia, mielopatia (degeneração subaguda combinada da medula espinal), neuroencefalopatia periférica e neuropatia óptica. Concentrações de vitamina B₁₂ são facilmente mensuradas e, se a deficiência é corrigida precocemente, danos futuros podem ser prevenidos (pp. 707 e 712).

Insuficiência hepática

A encefalopatia hepática ocorre como consequência de um distúrbio na função hepática e sua gravidade é graduada de 0 a 4 (Tabela 36.4).

TABELA 36.4 Graduação da encefalopatia hepática (sistema de classificação de West Haven)

Graduação	Sintomas
0	Encefalopatia hepática mínima. Ausência de mudanças detectáveis na personalidade ou no comportamento. Mínimas mudanças na memória, concentração, função intelectual e coordenação. Ausência de asterixis.
1	Falta de consciência trivial. Breves períodos de diminuição de atenção. Prejuízos na soma e na subtração. Hipersonolência, insônia ou inversão no padrão de sono. Euforia, depressão ou irritabilidade. Confusão mental branda. Diminuição da habilidade de realizar tarefas mentais. Asterixis pode ser detectado.
2	Letargia ou apatia. Pronúncia indistinta. Asterixis óbvio. Sonolência, letargia, déficit grosseiro na habilidade de realizar tarefas mentais. Mudanças óbvias na personalidade, comportamento inapropriado e desorientação intermitente, geralmente em relação ao tempo
3	Sonolento, mas pode ser despertado. Incapaz de realizar tarefas mentais. Desorientação em relação ao tempo e aos lugares, marcada confusão mental, amnésia. Crises ocasionais de raiva, fala presente, mas incompreensível
4	Coma com ou sem resposta ao estímulo doloroso.

Dois situações podem levar à encefalopatia hepática grave – insuficiência hepática aguda fulminante e descompensação da doença hepática crônica. No Reino Unido, a insuficiência hepática aguda é, mais comumente, proveniente de overdose de paracetamol ou hepatite viral, e de doença hepática crônica por abuso de álcool ou infecção crônica por hepatite B ou C. Acredita-se que a encefalopatia se desenvolve porque uma disfunção hepatocelular produz neurotoxinas (p. ex., amônia), falsos neurotransmissores e substâncias similares aos benzodiazepínicos. Em doenças hepáticas crônicas, pode haver efeito adicional por desvio portossistêmico. Isso permite que quantidades significativas de amônia, formadas a partir de proteínas no intestino, alcancem a circulação sistêmica.

A gravidade da desordem neurológica é pouco relacionada com a concentração de amônia, então sua mensuração raramente contribui para o manejo da doença. “Testes da função hepática” irão confirmar se a concentração de bilirrubina está elevada, frequentemente com atividade enzimática hepática anormal e, mais importante, pobre função sintética com coagulação anormal. A concentração plasmática de paracetamol pode ser mensurada se a overdose é uma possibilidade. Pacientes com insuficiência hepática aguda podem requerer um transplante de fígado para sobreviverem, mas a encefalopatia da doença crônica pode ser revertida com medidas conservativas (Cap. 14).

Doença renal crônica e insuficiência renal estabelecida

A encefalopatia urêmica apresenta apatia, fadiga, desatenção e irritabilidade, seguida de confusão, alucinações, fala arrastada, tremor e asterixis. O mecanismo não é claro, mas a correção da uremia reverte a encefalopatia. Mecanismos sugeridos incluem a retenção de ácidos orgânicos, a elevação da concentração de fosfato no líquido cefalorraquidiano (CSF), o aumento do teor de cálcio no córtex cerebral devido à ação do PTH e a alteração das concentrações de neurotransmissores ou citocinas pró-inflamatórias. Embora o grau da elevação da ureia se correlacione com a gravidade da encefalopatia, não se pensa que esta seja sua causa. A investigação, o acompanhamento e o tratamento da uremia são discutidos no [Capítulo 7](#).

Insuficiência respiratória

A hipercapnia ocorre na insuficiência respiratória ou secundária à doença pulmonar (p. ex., obstrução pulmonar crônica) ou a problemas mecânicos, tais como a doença neurológica (p. ex., miastenia gravis). Clinicamente, a hipercapnia apresenta-se como dor de cabeça, edema papilar, retardamento mental, sonolência, confusão, coma e asterixis. O mecanismo não é claro, mas parece ser devido a um efeito direto do dióxido de carbono, possivelmente, sobre a concentração de íons de hidrogênio (pH) da CSF. A hipercapnia pode ser confirmada pela aferição da PCO_2 sobre uma amostra de sangue arterial. O coma pode ocorrer com $PCO_2 > 9$ kPa. O tratamento é sobre a causa base e, uma vez resolvido, não há dano cerebral prolongado (Cap. 5).

Insuficiência cardiorrespiratória

A encefalopatia hipóxico-isquêmica é causada por hipoxemia e/ou diminuição do fluxo sanguíneo pela insuficiência do sistema cardíaco, do sistema respiratório ou de ambos (p. ex., infarto do miocárdio, afogamento). Quando a pressão da perfusão cerebral cai, há uma falha na autorregulação levando à isquemia, hipóxia e à morte celular tanto por necrose como por apoptose. O diagnóstico é geralmente evidente pelo histórico. Mioclonia é comum (síndrome de Lance-Adams). Há um amplo espectro de desfechos clínicos dependendo do grau e da duração do insulto, da recuperação completa até grave e prolongada debilidade e à morte.

Desordens do metabolismo da glicose

A hipoglicemia causa confusão, convulsão e coma e pode causar danos neurológicos permanentes, se não revertida rapidamente. Acima de 15%, os pacientes com diabetes irão ter pelo menos um episódio de coma hipoglicêmico em sua vida. A hipoglicemia recorrente, tal como causada por um insulinoma, pode ser confundida com epilepsia. O cérebro contém 1-2 g de glicose armazenadas na forma de glicogênio, que são utilizados dentro de aproximadamente 30 minutos, se a concentração de glicose no sangue permanecer baixa. As cetonas podem também ser utilizadas como fonte de energia, mas não são suficientes em uma hipoglicemia prolongada, nem estão disponíveis quando a hipoglicemia é causada por concentrações elevadas de insulina. As causas mais comuns de hipoglicemia são overdose acidental ou deliberada de insulina, insulinoma e depleção de glicogênio hepático (p. ex., insuficiência hepática aguda, consumo compulsivo de álcool, fome severa). A hipoglicemia é facilmente detectada por aferição doméstica da glicose sanguínea (embora deva ser confirmada por mensuração laboratorial) (Cap. 17 para mais detalhes).

O coma hiperglicêmico ocorre em duas formas – cetoacidose diabética e estado de hiperglicemia hiperosmolar. Coma é o quadro final da cetoacidose diabética e se desenvolve quando a hiperglicemia, a desidratação, a acidose e o choque são graves. O edema cerebral é uma complicação rara, mas muitas vezes fatal tanto por sua condição e pelo seu tratamento. O coma do estado hiperglicêmico hiperosmolar geralmente se desenvolve mais insidiosamente e ocorre em pacientes idosos,

muitas vezes com diabetes melito previamente diagnosticada. Acredita-se que contribuam para o desenvolvimento da encefalopatia a hiperglicemia extrema com grande aumento da osmolaridade do plasma, as perdas eletrolíticas e a desidratação exacerbada por diminuição da consciência da sede (Cap. 16 para mais detalhes).

Hiponatremia

A hiponatremia tem muitas causas, incluindo insuficiência hepática e cardíaca, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (causas neurológicas, dentre as quais traumatismo craniano, meningite bacteriana, encefalite, infarto cerebral e hemorragias na subdural e na subaracnoide), vômitos e uso de diuréticos. A gravidade dos sintomas está relacionada à rapidez do declínio do sódio plasmático. Isso ocorre porque a hiponatremia provoca hiposmolaridade extracelular e tendência para a água deslocar-se livremente do espaço vascular para o espaço intracelular. Quando a concentração plasmática de sódio cai lentamente, ao longo de um período de vários dias ou semanas, o cérebro é capaz de compensar com a extrusão de solutos para o espaço extracelular. Isso reduz o fluxo de água livre para o espaço intracelular e os sintomas tornam-se muito mais suaves para um dado grau de hiponatremia. Quando a concentração plasmática de sódio cai rapidamente, este mecanismo compensatório é sobrecarregado e um edema cerebral grave pode acontecer. Por exemplo, a diminuição da concentração de sódio do estado normal até <110 mmol/L em 24-48 h, muitas vezes, pode causar coma. É necessário corrigir a concentração de sódio no plasma de uma maneira controlada, devido ao risco de mielinólise pontina central, caso o aumento seja muito rápido (Cap. 4).

A mielinólise pontina central é caracterizada por tetraparesia, disfagia, disartria, diplopia e alteração de consciência. As outras áreas do cérebro que não sejam as pontes também são frequentemente envolvidas. A ressonância magnética revela mudança de sinal dentro destas áreas, mas as aparências podem ser normais no início do curso da doença. A mielinólise pontina central pode ser fatal e a recuperação incompleta é comum em sobreviventes.

Hipernatremia

As causas mais comuns de hipernatremia incluem diabetes insípido, hiperglicemia, diarreia e depleção de fluidos. Mais uma vez, é a taxa de variação da concentração de sódio mais importante do que os valores atuais. Uma concentração de sódio >160 mmol/L pode causar coma devido à desidratação celular cerebral, caso esta se desenvolva rapidamente. O tratamento depende da causa da desordem e do volume total de fluido corporal (Cap. 4).

Hipercalcemia

A hipercalcemia grave ($> 3,4$ mmol/L) pode levar ao coma, precedido por fadiga, dor de cabeça, fraqueza muscular, irritabilidade e confusão. Acredita-se que os problemas neurológicos ocorram pelas altas concentrações de íons de cálcio, que diminuem a excitabilidade neuronal, juntamente com a desidratação (Cap. 6).

Encefalopatia séptica

A infecção extracraniana grave pode ser associada a desordens do estado mental. O mecanismo fisiopatológico envolve a redução do fluxo sanguíneo cerebral e a extração de oxigênio pelo cérebro, edema cerebral, rompimento da barreira hematoencefálica através de mediadores inflamatórios que atuam no endotélio vascular e as composições anormais neurotransmissores. O diagnóstico de sepse pode ser auxiliado por achados como a elevação da contagem de células brancas no sangue e dos marcadores inflamatórios e por hemoculturas. O tratamento da infecção é subjacente aos cuidados de suporte.

Encefalopatia autoimune

A última década assistiu a avanços significativos em nossa compreensão das encefalopatias mediadas por anticorpos. Existem dois tipos de anticorpos detectáveis no sangue nessas condições (Tabela 36.5): anticorpos paraneoplásicos que detectam alvos intracelulares associados ao câncer, mas que não são patogênicos, e anticorpos contra o domínio extracelular de proteínas da superfície das células neuronais que diretamente causam encefalite e que, muitas vezes, estão associadas ao câncer. A encefalite autoimune normalmente apresenta-se com perda subaguda de memória, distúrbios psiquiátricos e comportamentais e convulsões. A detecção de um dos anticorpos específicos fundamenta um diagnóstico de encefalite paraneoplásica. O tratamento é do câncer subjacente e com a imunoterapia.

TABELA 36.5 Encefalopatia mediada por anticorpo

Anticorpo	Tumor associado
Anticorpos paraneoplásicos antineuronais (intracelulares)	

Anti-Hu	Carcinoma brônquico de pequenas células (SCLC)
Anti-Ma2 (anti-Ta)	Tumor testicular
Anti-proteína 5 mediadora da resposta à colapsina (anti-CV2)	Linfoma, SCLC
Antineuronal nuclear 3	SCLC
Anticorpo de receptores autoimunes (extracelular)	
Canal de potássio voltagem-dependente	Incomum
Receptor AMPAR (subunidades 1 e 2 do receptor de glutamato)	SCLC, mama, timoma (70%)
Receptor B do ácido γ -aminobutírico	SCLC (47%)
Receptor da descarboxilase do ácido glutâmico	Raro
Receptor de N-metil-D-aspartato	Teratoma ovariano (20-59%), teratomas testiculares raros ou SCLC

AMPA, ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico.

Apresentam-se na encefalopatia de Hashimoto com convulsões, manifestações comportamentais e psiquiátricas, distúrbios de movimento e coma, e está associada à presença de altos títulos de anticorpos antitreoglobulina ou antitreoide peroxidase (TPO, antimicrosomal). A condição pode ocorrer na ausência de outras características das doenças tireoidianas. Não está claro se os anticorpos antitreoideanos são patogênicos ou simplesmente representam um epifenômeno imunológico, mas é importante não perder o diagnóstico, caso a condição responda ao tratamento com esteroides.

Demência

A demência é uma síndrome caracterizada pela deterioração progressiva da função cognitiva sem alteração da consciência. Os déficits cognitivos mais comumente afetam a memória, mas outros domínios cognitivos, como a linguagem, a práxis, a percepção visual e as funções de execução mais notáveis, são também frequentemente afetados. O diagnóstico de demência geralmente é feito através de critérios clínicos ao longo da vida, mas, apesar disso, como muitas das suas causas são definidas com base em critérios histopatológicos, por consequência, o seu diagnóstico definitivo só pode ser feito na necrópsia. No entanto, ao longo dos últimos anos uma série de biomarcadores laboratoriais de CSF têm surgido e desempenhado papel crescente no diagnóstico. O líquido cefalorraquidiano $A\beta$ -40, $A\beta$ -42, tau total e proteínas tau fosforiladas são os biomarcadores mais sensíveis para o diagnóstico da doença de Alzheimer e a proteína 14-3-3 para o diagnóstico da doença de Creutzfeldt-Jakob ([Cap. 34](#)).

DESORDENS DA MEDULA ESPINAL

A doença da medula espinal geralmente se apresenta com sintomas motores e/ou sensoriais tanto na parte superior e inferior quanto apenas nos membros inferiores, dependendo do local da lesão. Os sinais clínicos incluem o aumento dos tônus dos membros, dos atos reflexos e da massa muscular, geralmente, bem preservada. As funções da bexiga e do intestino podem estar comprometidas. A lista de possíveis causas de doenças da medula espinal é extensa e inclui causas vasculares, degenerativas, compressivas, inflamatórias, malignas, metabólicas e infecciosas. As causas metabólicas incluem a deficiência de vitamina B_{12} ([Quadro 36.2](#)) e a adrenomiélonuropatia. Um exame normal de ressonância magnética do eixo da coluna excluirá um número significativo de diagnósticos diferenciais.

QUADRO 36.2

Causas das desordens metabólicas em medula espinal

- Deficiência de vitamina B_{12}
- Deficiência de folato
- Deficiência de cobre (mielopatia por deficiência de cobre)
- Deficiência de vitamina E
- Mielopatias tóxicas (p. ex., latirismo, fluorose, medicamentos)
- Mielopatia hepática
- Mielopatia metabólica de origem genética
 - Deficiência de hexosaminidase A
 - Adrenomiélonuropatia

Deficiência de vitamina B_{12} (degeneração subaguda da medula espinal)

A deficiência de vitamina B_{12} pode produzir alterações hematológicas e neurológicas: características de doenças gastrointestinais também podem ser aparentes ([Cap. 12](#)). Desde cedo a medula espinal é predominantemente afetada. O início dos sintomas é insidioso, com parestesia simétrica, desconfortável e com formigamento, inicialmente nos pés, mas mais tarde

envolvendo as mãos. Conforme a doença progride, a marcha se torna atáxica (ataxia sensorial devida à perda de propriocepção) e os membros se tornam mais frágeis e cada vez mais espásticos. Problemas adicionais incluem polineuropatia periférica, neuropatia ótica, distúrbio psiquiátrico e demência.

O processo fisiopatológico exato que leva aos danos neuronais na deficiência de vitamina B₁₂ é desconhecido. A vitamina B₁₂ é cofator das reações enzimáticas que convertem a homocisteína em metionina e a metilmalonil-CoA em succinil-CoA. É possível que a síntese inadequada de metionina conduza a uma depleção de S-adenosilmetionina, que é necessária para a síntese de mielina.

O diagnóstico é confirmado pela mensuração da concentração sérica de vitamina B₁₂. Em alguns pacientes, a concentração pode ser apenas “baixa-normal”. Em casos limítrofes, a mensuração das concentrações de homocisteína e metilmalonato podem ser úteis. É importante que o diagnóstico seja feito tão cedo quanto possível, uma vez que é uma condição potencialmente reversível. A ressonância magnética da coluna vertebral frequentemente mostra atrofia medular e sinais de mudança na coluna dorsal.

Deficiência de folato

A deficiência de folato é geralmente associada a outras deficiências nutricionais. Antagonistas do folato (p. ex., metotrexato, trimetoprim e pirimetamina) também são causas potenciais. As manifestações neurológicas são raras e as mesmas da deficiência de vitamina B₁₂. O tratamento é por reposição de folato, embora qualquer deficiência de vitamina B₁₂ deva ser tratada em primeiro lugar para prevenir a exacerbação da degeneração da medula espinal.

Deficiência de cobre

A deficiência de cobre é rara e causa tanto doenças hematológicas como neurológicas. As manifestações neurológicas incluem mielopatia, neuropatia periférica e neuropatia ótica. A deficiência de cobre foi reconhecida em ruminantes (doença da lordose equina) muito antes de ser identificada em humanos. A apresentação pode ser semelhante à da degeneração subaguda combinada da medula espinal. Em geral, é secundária à cirurgia gástrica, às doenças gastrointestinais, à nutrição parenteral total ou à ingestão excessiva de zinco ou de ferro, o que reduz a absorção de cobre no intestino. A mielopatia por deficiência de cobre tem sido atribuída, em alguns pacientes, à ingestão de zinco contida no creme para dentadura. O tratamento é feito com a reposição oral ou intravenosa de cobre.

Deficiência de vitamina E

A deficiência de vitamina E é rara e provoca ataxia espino-cerebelar, retinopatia, miopatia e anemia. A má alimentação geralmente não é suficiente para causar a deficiência, a menos que esteja associada à má absorção. A abetalipoproteinemia é uma doença hereditária rara do metabolismo da gordura que resulta na má absorção da gordura da dieta e da vitamina E. A deficiência de vitamina E é discutida adiante (ataxia).

Mielopatia hepática

A mielopatia hepática é uma rara complicação da doença hepática crônica. Tem sido sugerido que é causada pela neurotoxicidade da amônia ou de outros metabólitos ao contornarem o metabolismo normal do fígado. É caracterizada por paraparesia espástica com o mínimo envolvimento sensorial e dos esfíncteres. O diagnóstico é um processo de exclusão que exige análise normal do CSF e da imagem do cérebro. O transplante de fígado pode resultar em melhoras, especialmente se for realizado no curso inicial da doença.

Deficiência de hexosaminidase A

É uma doença neurodegenerativa progressiva com idades de início e taxas de progressão variadas, e, por consequência, com um prognóstico variável. A apresentação clínica da forma crônica da deficiência de hexosaminidase A pode mimetizar a degeneração espino-cerebelar, a ataxia de Friedreich ou a esclerose lateral amiotrófica (veja adiante).

Adrenomieloneuropatia

É a variante clínica mais comum da adrenoleucodistrofia, uma desordem da oxidação dos ácidos graxos peroxissomais que leva ao acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa na mielina, no córtex adrenal e nas células de Leydig dos testículos. Pacientes com sintomas de adrenomieloneuropatia, desordem recessiva ligada ao X, apresentam, em sua terceira década de

vida, uma paraparesia espástica e disfunção dos esfíncteres. Uma característica pode ser a neuropatia periférica sensorial, sendo a ataxia e a demência vistas ocasionalmente. A insuficiência da adrenal, frequentemente, está presente desde a infância e pode ocorrer juntamente com o hipogonadismo. Cerca de 50% das mulheres heterozigotas vão mostrar alguns sintomas na vida adulta. Os achados clínicos e de imagem por ressonância magnética são indícios diagnósticos, que são confirmados pela demonstração do hipoadrenalismo e das concentrações elevadas de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFAs) no plasma e pela cultura de fibroblastos da pele. Testes genéticos estão disponíveis. O único gene nos quais as mutações são conhecidas por causar adrenoleucodistrofia é o *ABCD1*, que codifica uma proteína transportadora de membrana peroxissomal, embora o teste genético molecular raramente seja necessário para confirmar a doença, especialmente em homens. O tratamento é com a reposição de esteroides, tratamento sintomático e cuidados de suporte.

QUADRO 36.3

Causas metabólicas da neuropatia periférica

- Diabetes
- Doença renal crônica
- Doença hepática
- Endócrina
- Imunomediada e paraproteinêmica
- Deficiência vitamínica
 - Vitamina B₁₂
 - Tiamina
 - Piridoxina
 - Vitamina E
 - Niacina (vitamina B₃)
 - Ácido pantotênico (vitamina B₅)
 - Ácido fólico
- Neuropatia associada à cirurgia bariátrica
 - Hipofosfatemia
 - Deficiência de cobre
 - Síndrome de Strachan
- Metabólica
 - Doença de Refsum
 - Porfíria
 - Doença de Fabry
 - Xantomatose cerebrotendínea
 - Doença de Tangier
 - Amiloide
 - Desordens mitocondriais
- Síndromes paraneoplásicas

NEUROPATIA PERIFÉRICA

Desordens nervosas periféricas são as doenças neurológicas mais comuns e a sua prevalência foi estimada em 2-8% da população adulta. Existem muitas causas de neuropatia periférica e é ampla a variedade das apresentações clínicas. A neuropatia periférica pode ser classificada pelo padrão clínico: mononeuropatia (p. ex., síndrome do túnel do carpo); mononeuropatias múltiplas (p. ex., mononeuropatia multiplex na vasculite) ou polineuropatia simétrica distal (p. ex., neuropatia na diabetes melito). Com a ajuda de testes de eletrodiagnóstico (estudo da condução nervosa e eletromiografia), neuropatias podem ainda ser classificadas como desmielizantes, axonais ou neuropatias de tipo misto. Testes laboratoriais apropriados podem ajudar a identificar um diagnóstico específico. Neuropatias com uma base metabólica específica estão listadas no [Quadro 36.3](#). As neuropatias periféricas de etiologias tóxicas ou metabólicas são geralmente simétricas, distais, sensorio-motoras e axonais. A American Academy of Neurology publicou parâmetros práticos a fim de orientar laboratórios e testes genéticos na polineuropatia simétrica distal.

A neuropatia pode apresentar-se com uma variedade de sinais e sintomas. Os sintomas podem ser classificados como positivos ou negativos. Os sintomas positivos refletem atividades nervosas inadequadas, enquanto os sintomas negativos refletem redução da atividade do nervo. Sintomas sensitivos positivos são ardor ou dor lancinante e parestesia, enquanto sintomas sensoriais negativos são dormência, perda de propriocepção e dificuldade em diferenciar sensações de frio e calor. Fraqueza e fadiga podem ser consideradas como sintomas motores negativos, enquanto câimbras, espasmos musculares e mioquímia são sintomas motores positivos. As conclusões sobre o exame clínico dos sistemas sensoriais incluem perda sensorial, alterações tróficas da pele, ataxia sensitiva e juntas de Charcot. As características da função motora são dominadas por uma perda de neurônios motores inferiores, tônus normal, ausência de reflexos e de respostas dos flexores plantares. Os nervos periféricos também devem ser palpados para verificar se há espessamento, o que ocorre na hanseníase, na amiloidose

e na acromegalia. Sintomas gastrintestinais e cardiovasculares podem ser característicos de destaque na disfunção autonômica, causando inchaço, constipação, diarreia, tonturas, palpitações e transpiração excessiva. A pressão arterial deve ser verificada com o paciente deitado e em pé para documentar a queda postural causada por disfunção autonômica. Neuropatias com causa metabólica tendem a ser simétricas, com exceção para alguns tipos relacionados ao diabetes, e com início variável.

QUADRO 36.4

Investigações iniciais de pacientes com neuropatia periférica

- Hemograma completo e da taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR)
- Glicemia de jejum
- Teste de função tireoidiana
- Creatinina
- Teste de função hepática
- Vitamina B₁₂ com metabólitos (ácido metilmalônico com ou sem homocisteína) se baixa-normal
- Anticorpos antinucleares (ANA)
- Eletroforese de proteínas séricas com imunofixação, se requerida
- Raio-X torácico

As investigações devem ser guiadas pelo quadro clínico. A polineuropatia pode surgir no curso de muitas doenças, principalmente diabetes (Tabela 36.6). Nas investigações iniciais seria razoável incluir os testes mencionados no Quadro 36.4, o que deve render um diagnóstico em 60-90% dos pacientes. A maioria dos pacientes terá exposição ao diabetes ou ao álcool. Não existem ensaios de anticorpos úteis para o diagnóstico. Testes mais invasivos (Quadro 36.5) são melhor realizados após uma consulta com um médico ou um neurologista com interesse em neuropatia periférica. Os testes de condução nervosa irão revelar se a neuropatia é axonal ou desmielinizante.

TABELA 36.6 Causas mais comuns das neuropatias simétricas

Condição	Proporção das neuropatias simétricas (%)
Diabetes	11-41
Neuropatia axonal idiopática crônica	10-40
Paraproteinemia	9-10
Abuso de álcool	7
Doença renal crônica	4

QUADRO 36.5

Outras investigações em pacientes com neuropatia periférica

- Teste de tolerância à glicose
- Estudos de condução nervosa, eletromiografia
- Proteínas de Bence-Jones na urina
- Testes imunológicos para anticorpos antineuronais, anticorpos antigangliosídeos, marcadores de vasculite, anticorpos antimielina associados à glicoproteína, e outras desordens de tecido conjuntivo
- Testes microbiológicos, incluindo o da doença de Lyme; sorologia de HIV em pacientes de risco
- Líquido cefalorraquidiano para células, proteínas e bandas oligoclonais
- Teste para síndrome de Sjögren como, p. ex., taxa de fluxo salivar, teste de Schirmer e teste de Rose Bengal
- Investigação para carcinoma, linfoma ou mieloma
- Testes genéticos moleculares
- Triagem toxicológica

Apesar de todos os esforços, cerca de um terço dos pacientes com neuropatias periféricas permanecem sem diagnóstico. Destes, cerca de 40% apresentam intolerância à glicose, embora ainda seja debatido o quanto isso contribui diretamente para o desenvolvimento da neuropatia. O tratamento com dieta e exercício físico reduz a taxa de progressão para diabetes e também pode melhorar a neuropatia, pelo menos a curto prazo.

Observou-se que os pacientes com neuropatia idiopática crônica não dolorosa apresentam maiores concentrações de triglicerídeos no sangue e maior exposição a toxinas ambientais em comparação com os controles. Atualmente, não é claro se estas observações se traduzirão em qualquer benefício terapêutico.

Neuropatia axonal dolorosa de fibras finas

Há um pequeno subconjunto de pacientes nos quais as fibras nervosas finas são isoladamente afetadas e que, embora a dor e a sensação de dor estejam alteradas, não afetam as fibras grandes (vibração e propriocepção). Testes neurofisiológicos clínicos convencionais são normais porque não avaliam a função de fibras nervosas pequenas. A maioria dos pacientes com uma

neuropatia de fibras finas têm diabetes melito ou tolerância à glicose prejudicada, mas poucos têm síndrome de Sjögren e outras causas raras.

Neuropatias diabéticas

A neuropatia periférica é raramente encontrada em pacientes jovens com diabetes melito recém-diagnosticado, mas sim em pacientes mais velhos com diabetes apresentando neuropatia associada, o que pode ser o problema relatado. Estudos sugerem que após 25 anos de diabetes, cerca de 50% dos pacientes terão evidências de neuropatia, mais comumente a neuropatia periférica diabética crônica. O controle glicêmico precário, a duração do diabetes, a hiperlipidemia (particularmente hipertrigliceridemia), o aumento da excreção de albumina e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento de neuropatia.

Apesar de a neuropatia periférica simétrica distal ser a apresentação mais comum, as manifestações da neuropatia diabética são variadas e podem ser subdivididas clinicamente nas polineuropatias simétricas e nas neuropatias focais ou multifocais (Quadro 36.6).

QUADRO 36.6

Apresentações da neuropatia diabética

- Polineuropatia simétrica sensorial/sensório-motora e neuropatia autonômica
- Plexopatia lombossacral
- Neuropatias focais e multifocais
- Paralisia do nervo cranial
- Mononeuropatia em tronco e membros
- Neuropatia motora assimétrica em membros inferiores
- Neuropatia toracoabdominal

Polineuropatias simétricas

Os inícios da polineuropatia sensorial distal e da polineuropatia sensório-motora são insidiosos, com sintomas leves de dormência e parestesia que afetam os dedos dos pés e os pés. Uma dor ardente, pior à noite, pode ser um sintoma proeminente. Os achados típicos no exame são a perda sensitiva à picada de agulha, a sensação de um leve toque nas mãos e nos pés, com ausência de reflexo nos tornozelos. Ocasionalmente, pode haver fraqueza distal leve. Ulceração no pé e artropatia neuropática são sérias complicações potenciais relacionadas à perda da sensação de dor. Úlceras tendem a situar-se nos pontos de pressão – sobre os dedos dos pés, saltos, maléolo e cabeça dos metatarsos. Em alguns pacientes, a neuropatia pode ser precipitada pela instituição da terapia com insulina ou hipoglicemiantes orais e até mesmo controle dietético. A neuropatia, em seguida, torna-se evidente 4-6 semanas após o início do tratamento, com parestesia dolorosa que afeta a metade inferior das pernas.

A neuropatia dolorosa aguda é uma entidade distinta caracterizada pela perda acentuada de peso durante um curto período de tempo, seguida por graves dores em queimadura nos pés com desconforto por contato. Ao manter um bom controle glicêmico, os pacientes melhoram lentamente.

A neuropatia motora proximal simétrica e aneuropatia proximal assimétrica (veja adiante) são agora denominadas neuropatias de radículo plexo lombossacral (amiotrofia diabética). Frequentemente há dor difusa nas costas no início, seguida por fraqueza proximal progressiva e atrofia muscular. Os reflexos do joelho estão ausentes, mas a perda sensorial é mínima. Boas indicações de controle glicêmico levam a uma lenta recuperação ao longo de 12-30 meses.

Neuropatias focais e multifocais

Uma lesão isolada do terceiro nervo é a mais comum das paralisias dos nervos cranianos, geralmente, com preservação da função pupilar; em cerca de metade dos pacientes, não há dor retro-orbitária. É possível que a lesão seja um infarto do tronco nervoso (i.e., tem etiologia microvascular).

Os pacientes diabéticos são mais propensos a paralisia de nervos periféricos isolados (mononeuropatia), sugerindo aumento da suscetibilidade à lesão compressiva, à medida que os nervos são danificados nos locais de pressão (p. ex., o nervo ulnar no cotovelo, o nervo mediano no punho).

A neuropatia motora proximal assimétrica em membro inferior, também chamada de neuropatia de radículo plexo lombossacral, provavelmente é causada por uma microvasculite subjacente. O início é geralmente subagudo, com dor na coxa, seguida de fraqueza assimétrica e atrofia dos músculos dos membros inferiores, na maioria das vezes afetando os flexores do quadril e do joelho. A perda sensorial é mínima. A fragilidade pode ser muito grave. A recuperação é lenta, ocorrendo em mais de 2-4 anos e é muitas vezes incompleta.

Patofisiologia da neuropatia diabética

A fisiopatologia da neuropatia diabética é apenas parcialmente compreendida. Uma combinação de lesão axonal direta por hiperglicemia, resistência à insulina, adiposidade central (gordura visceral produz adipocinas tóxicas), lesão e disfunção endotelial microvascular é possivelmente a responsável. A hiperglicemia é conhecida por aumentar o fluxo através da via do polioliol, aumentar a glicação não enzimática de proteínas e aumentar o estresse oxidativo.

Via do polioliol. A aldose redutase converte a glicose em sorbitol, que é então convertido em frutose pela enzima sorbitol desidrogenase. Nos nervos de pacientes diabéticos, o acúmulo de sorbitol leva à redução compensatória dos outros osmólitos tais como o mioinositol e a taurina. A perda de mioinositol pode conduzir à redução na Na^+ , K^+ -ATPase do nervo, que, em seguida, causa defeitos de condução nervosa. Inibidores da aldose redutase eram uma promessa precoce, já que eles experimentalmente revertiam as alterações bioquímicas nos nervos de diabéticos, mas, em ensaios clínicos, estes compostos não tiveram impacto significativo sobre a neuropatia diabética humana.

Glicação não enzimática. Acredita-se que a formação de produtos finais irreversíveis de glicação avançada de vários componentes nos nervos dos pacientes com diabetes contribua para as mudanças estruturais que são vistas na neuropatia diabética. Componentes da mielina e das proteínas do citoesqueleto axonal são glicadas, levando a um distúrbio na construção do citoesqueleto, com consequente transporte axonal anormal e atrofia axonal. A aminoguanidina, desenvolvida como um inibidor potencial de glicação, restaura a atividade da Na^+ , K^+ -ATPase e da velocidade de condução do nervo quando administrada experimentalmente em ratos diabéticos. Não foi testada em seres humanos.

Estresse oxidativo. A diabetes está associada ao aumento da produção de radicais livres, que têm potencial de causar danos nas artérias. A função da célula endotelial está alterada e isso pode prejudicar o fluxo sanguíneo nervoso e a oxigenação do nervo. O ácido tióctico (ácido α -lipoico) reduz o estresse oxidativo e está disponível em alguns países para o tratamento de pacientes diabéticos com dor neuropática.

Neuropatias imunomediadas

As neuropatias imunomediadas são desordens heterogêneas, com um espectro amplo de apresentações. O processo patológico afeta o sistema nervoso diretamente (p. ex., desmielização) ou indiretamente (p. ex., secundária à vasculite).

Neuropatias inflamatórias agudas e variantes

A síndrome de Guillain-Barré é uma polirradiculoneuropatia aguda imunomediada, geralmente com desmielinização. Em dois terços dos pacientes, é precedida por infecção. A apresentação é aguda e evolui ao longo de algumas semanas, normalmente com paralisia flácida ascendente, perda precoce de reflexos profundos e sinais sensoriais mínimos. As funções esfínterianas geralmente são poupadas. Recursos autônomos significativos são comuns e a dor neuropática pode ser problemática. A particularidade da análise do CSF é a proteína elevada com uma contagem de células normal. A constatação de um aumento na contagem de células alerta para uma investigação mais aprofundada para condições tais como vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a doença de Lyme. Os anticorpos associados à síndrome de Guillain-Barré são mostrados na [Tabela 36.7](#).

TABELA 36.7 Anticorpos associados à síndrome de Guillain-Barré

Síndrome clínica	Anticorpo antigangliosídeo	Isotipo	Comentário
Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda	LM1	IgG	Presente em 5-20% dos pacientes. Sem utilidade clínica
Neuropatia axonal motora (e sensorial) aguda	GM1, GM1b, GD1a	IgG	
Variante Miller-Fisher da síndrome de Guillain-Barré	GQ1b, GT1a	IgG	Altamente específico e sensível. Encontrado em 90% dos pacientes

Adaptado de Willison H.J., Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. Brain 2002; 125: 2591-2625.

Uma variedade de infecções pode preceder o início da síndrome de Guillain-Barré e estas podem estar associadas a vários anticorpos antigangliosídeos. *Campylobacter jejuni* está associada a GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a, GD3, GT1b e GQ1a. *Haemophilus influenzae* está associada a GM1 e GT1a. *Mycoplasma pneumoniae* e citomegalovírus estão associados ao galactocerebrosídeo GM2.

A base do tratamento para a síndrome de Guillain-Barré é a imunoglobulina intravenosa ou plasmaferese, geralmente em um ambiente de cuidados intensivos.

Polineuropatias desmielizantes inflamatórias crônicas e variantes incluindo neuropatias paraproteinêmicas

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP) é um grupo heterogêneo de neuropatias imunomediadas adquiridas. Pode apresentar-se isoladamente ou como parte de uma doença sistêmica. A forma clássica da CIDP é simétrica, tendo um envolvimento motor maior do que o sensorial. A fraqueza está presente em ambos os músculos, proximais e distais. Ela pode ser associada a diversas doenças sistêmicas como a infecção pelo HIV, doenças do tecido conjuntivo e paraproteinemia (**Cap. 30**). A eletroforese de proteínas séricas é, portanto, uma das investigações que devem ser efetuadas de rotina em todos os pacientes adultos que apresentam uma neuropatia periférica. O tratamento de CIDP inclui imunoglobulina intravenosa, plasmaférese e tratamento imunomodulador, incluindo esteroides.

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado

Isto pode causar uma neuropatia que é lentamente progressiva ao longo de muitos anos e tem uma distribuição simétrica, afetando primeiro os pés, com dormência e parestesia, e mais tarde envolvendo as mãos. A fraqueza muscular e perda ocorre meses ou anos após o início dos sintomas sensoriais. A causa da neuropatia é desconhecida. A paraproteína mais comum detectada é a IgM, que pode se ligar aos nervos periféricos através da porção do hidrato de carbono da glicoproteína associada à mielina (MAG). Os anticorpos para a MAG são encontrados em 60% dos pacientes. Neuropatias de IgG e IgA são menos comuns, mas são mais sensíveis do que a neuropatia IgM à imunoterapia e à plasmaférese.

Mieloma múltiplo

Esta raramente provoca uma neuropatia isolada. Quando isto ocorre, é do tipo sensório-motora e pode ser axonal e desmielinizante. O tratamento do mieloma pode estabilizar a neuropatia.

Macroglobulinemia de Waldenström

É geralmente associada a uma neuropatia sensório-motora e os sintomas mais generalizados são a fadiga, a fraqueza e a diátese hemorrágica.

Síndrome de POEMS

As polineuropatias, organomegalias, endocrinopatias, gamopatias monoclonais e alterações na pele (síndrome de POEMS) têm um pico de incidência na idade de 50-60 anos. É distinta da neuropatia associada ao mieloma e a sua patogênese permanece desconhecida. As principais características clínicas são de uma neuropatia sensório-motora progressiva associada ao distúrbio proliferativo de plasmócitos monoclonais e lesões ósseas osteoescleróticas. A cadeia leve é invariavelmente λ em vez da κ , e, quando presente, a cadeia pesada é A ou G e apenas ocasionalmente M. A perturbação endócrina pode aparecer em qualquer fase da doença e pode envolver adrenal, tireoide, pituitária, paratireoide, gônadas ou função pancreática. Não existe um teste de diagnóstico específico para a síndrome de POEMS.

A doença renal crônica e a insuficiência renal estabelecida

As neuropatias periféricas não são incomuns em pacientes com doença renal crônica (DRC). Uma variedade de doenças dos nervos periféricos pode ocorrer: a síndrome do túnel do carpo, ulnar e neuropatia femoral e polineuropatia urêmica. A patogênese provavelmente envolve vulnerabilidade anatômica, isquemia, β 2-microglobulinemia associada à amiloide e compressão dos nervos dos tecidos ao redor.

A neuropatia associada à doença renal não diabética é de início insidioso, progredindo ao longo de meses e está presente em 60-100% dos pacientes em diálise. A neuropatia geralmente desenvolve-se apenas com DRC estágio 5 e é caracterizada por parestesia, formigamento e sensação de queimação nos pés, câibras e agitação das pernas. A fraqueza é incomum e, quando presente, é relativamente leve. Os pacientes também podem desenvolver recursos autônomos, como hipotensão postural, sudorese prejudicada, diarreia, constipação ou impotência. Embora haja uma correlação entre o comprometimento da condução nervosa e a diminuição da taxa de filtração glomerular, iniciar a diálise ou aumentar a sua taxa não parece melhorar uma neuropatia já estabelecida. No entanto, a melhora é vista após o transplante renal. A neuropatia tem sido atribuída à incapacidade das membranas de diálise em limpar “moléculas médias” (**Cap. 7**), que se acredita que sejam neurotóxicas. A evidência para apoiar esta hipótese é conflitante.

Doença hepática

A prevalência da neuropatia periférica na doença hepática crônica é variável. O álcool é a causa mais comum de neuropatia associada à doença hepática devido tanto ao efeito neurotóxico direto do álcool como à insuficiência hepática. A neuropatia periférica pode ocorrer como resultado direto de uma doença primária do fígado, embora o mecanismo subjacente da neuropatia não seja claro. Ele também pode ser parte de uma doença sistêmica que afeta tanto o fígado como o sistema nervoso periférico, por exemplo, vasculite. A maioria dos pacientes com doença hepática crônica tem evidência de uma neuropatia axonal. Pode haver uma neuropatia autonômica adicional, o que acarreta um mau prognóstico, comumente a síndrome do túnel do carpo. A neuropatia periférica aguda, especialmente a síndrome de Guillain-Barré, pode ser associada à hepatite viral. A cirrose biliar primária está associada à neuropatia sensorial dolorosa com ataxia sensorial.

Distúrbios endócrinos

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo frequentemente causa a síndrome do túnel do carpo por causa da deposição de complexos de mucopolissacarídeos dentro do túnel do carpo. A reposição adequada de tireoxina é muitas vezes o único tratamento necessário.

Hipertireoidismo

O hipertireoidismo também pode causar a síndrome do túnel do carpo, que normalmente se resolve com o tratamento. O mecanismo é provavelmente o mesmo que o do hipotireoidismo. A tempestade tireoideana pode ser associada à neuropatia aguda.

Acromegalia

A acromegalia provoca inchaço do nervo mediano por edema e/ou hipertrofia, resultando em um aumento da incidência da síndrome do túnel do carpo. O tratamento da acromegalia melhora os sintomas. Também pode haver polineuropatia, que é muitas vezes dolorosa. A relação entre a neuropatia periférica e o excesso de hormônio do crescimento não é clara e pode ser complicada pela coexistência de diabetes melito.

Neuropatias periféricas nutricionais

As deficiências nutricionais e o excesso de álcool estão associados às neuropatias periféricas, bem como encefalopatia e distúrbios da medula espinal (seções anteriores).

Deficiência de vitamina B₁₂

É comumente associada à neuropatia periférica, que pode ser precipitada com a anestesia com óxido nitroso. A mensuração da concentração de vitamina B₁₂ no plasma pode dar um valor normal-baixo, embora haja uma deficiência funcional verdadeira. Assim, recomenda-se que, para os pacientes com neuropatia e com valor de B₁₂ limítrofe, devam ser checadas as concentrações plasmáticas de metilmalonato e de homocisteína. Em uma avaliação, os pacientes com concentrações anormais de metilmalonato e de homocisteína foram responsáveis por 15% daqueles previamente categorizados como com “neuropatia criptogênica”, uma vez que a concentração plasmática de B₁₂ estava dentro dos limites de referência. Curiosamente, a anemia megaloblástica raramente é observada em pacientes com déficit de vitamina B12 e complicações neurológicas.

A injeção intramuscular de vitamina B12 é o tratamento padrão para a deficiência, mas a recuperação de neuropatia é variável e pode não ocorrer totalmente.

Deficiência de tiamina (vitamina B₁)

Também conhecida como beribéri, é raramente encontrada nos países desenvolvidos; e quando ocorre, é mais frequentemente associada ao alcoolismo e à anorexia grave. A tiamina e sua coenzima, a tiamina pirofosfato, são necessárias para a função mitocondrial e a formação de mielina. Um déficit tem de ser mais prolongado antes dos nervos periféricos serem afetados do que no caso da encefalopatia. Os sintomas são dormência e dor que começa nos pés e pode envolver, mais tarde, as mãos. Apesar de as mensurações diretas da concentração de tiamina estarem disponíveis, a sua utilização no diagnóstico da deficiência é controversa. Se a deficiência é uma suspeita clínica, o tratamento deve ser dado imediatamente, quer por via oral, quer por via intravenosa. A reversão da neuropatia é imprevisível e pode levar 12 meses para qualquer melhoria ser observada.

Deficiência de vitamina B₆ (piridoxina)

A deficiência faz com que uma neuropatia axonal se desenvolva muito lentamente e normalmente resulte em torpor e fraqueza distal leve. Em contraste, uma neuropatia dolorosa atáxica grave pode resultar da toxicidade da vitamina B₆ em doses superiores a 200 mg/dia.

Deficiência de vitamina E

A deficiência de vitamina E só raramente provoca uma neuropatia isolada; a mensuração das concentrações de plasma de vitamina E não deve ser parte do perfil de testes de rotina solicitados para neuropatias. A deficiência crônica de vitamina E nos países desenvolvidos é geralmente associada a distúrbios na absorção de lipídeos. A vitamina E tem um papel na manutenção da estrutura da membrana celular e como um neutralizador de radicais livres. Após a exposição prolongada a baixas concentrações de vitamina E, a ataxia e a neuropatia axonal podem se desenvolver. As manifestações neurológicas podem melhorar com o tratamento oral de vitamina E, sendo também recomendado que alta doses de vitamina A sejam administradas ao mesmo tempo.

Deficiência de niacina (vitamina B₃), de ácido pantotênico (vitamina B₅) e de ácido fólico

Estão também associada à neuropatia periférica.

Hipofosfatemia crônica

É observada mais geralmente em pacientes em nutrição parentérica de longa duração e pode resultar em uma síndrome semelhante à de Guillain-Barré.

Deficiência de cobre

A deficiência de cobre pode ser associada à cirurgia gástrica e pode mimetizar a degeneração subaguda combinada da medula (p. 707).

Neuropatia associada à cirurgia bariátrica

Até 62% dos pacientes não tratados, que fizeram cirurgia bariátrica, desenvolvem uma neuropatia periférica. A neuropatia é predominantemente sensorial. Cerca de 31% desenvolvem características de encefalopatia e 28% têm síndrome de Wernicke-Korsakoff. O início varia de 3 a 20 meses após a cirurgia; os resultados são mistos. As deficiências associadas mais frequentes são as de ferro, tiamina, folato, vitamina D e cálcio. Uma deficiência retardada (>2 anos após a cirurgia) de cobre foi também relatada. As diretrizes atuais recomendam a reposição de elementos traços e de vitaminas e um monitoramento cuidadoso após a cirurgia para minimizar o desenvolvimento de complicações neurológicas e outras.

Síndrome de Strachan

Previamente denominada de neurite Jamaicana, a síndrome de Strachan foi identificada pela primeira vez nas Índias Ocidentais durante os períodos de fome. É caracterizada por uma neuropatia atáxica dolorosa, predominantemente sensorial, e pode também estar associada à neuropatia óptica, à perda de audição sensorio-neuronal, à mielopatia dorsal lateral, à glossite e à estomatite. Pensa-se que seja causada por várias deficiências de tiamina, niacina, riboflavina, piridoxina e cobalamina, e, conseqüentemente, o tratamento é a administração de multivitamínicos, embora a recuperação possa ser apenas parcial.

Neuropatias metabólicas

Doença de Refsum (heredopathica atáxica polyneuritiformis)

Esta é uma doença metabólica autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo de ácido fitânico no plasma e nos tecidos. É causada por deficiência da enzima peroxissomal fitanol CoA hidroxilase (oxidase do ácido fitânico), que converte o ácido fitânico em ácido α -hidroxifitânico; mutações no gene para esta enzima (localizado no cromossomo 10p13) foram identificadas na maioria dos pacientes, apesar de outros genes poderem também estar envolvidos. Uma neuropatia sensorio-motora desmielinizante progressiva simétrica, ataxia cerebelar, retinite pigmentosa apresentando inicialmente cegueira noturna e ictiose são características da doença. A idade com que a doença se inicia pode variar da infância até a idade adulta, e, conforme a doença progride, o paciente desenvolve marcha atáxica, fraqueza muscular distal e torpor. Outras características clínicas importantes incluem um tipo de pigmentação da retina salpicada (manchas de pigmento escuro com áreas de

despigmentação esbranquiçada), surdez nervosa, catarata e cardiomiopatia. Deformidades esqueléticas, incluindo cifoescoliose, pés cavus e encurtamento dos metacarpos e metatarsos, também são encontradas. A atrofia óptica, a catarata e as alterações vítreas podem causar deterioração da visão.

A neuropatia começa distal com perda de peso e fraqueza. Os sintomas de dor e parestesia ocorrem em alguns, mas não em todos os pacientes. Os reflexos dos tendões são perdidos com a progressão da doença e há perda de sensibilidade (especialmente sensação de vibração e senso de posição articular) em distribuição em meia e em luva. Os nervos periféricos podem estar aumentados. Sem tratamento, existe uma deterioração gradual, mas cerca de metade das pessoas afetadas pode entrar numa fase de remissão que pode durar vários anos.

O diagnóstico da doença de Refsum é feito com base nos achados clínicos e pela concentração plasmática de ácido fitânico $>200\mu\text{mol/L}$. No entanto, o acúmulo plasmático de ácido fitânico não é uma condição específica, uma vez que elevadas concentrações podem ocorrer em outras desordens peroxissomais. Além disso, há pacientes registrados com defeito na α -oxidação, mas com concentrações normais de ácido fitânico. Portanto, para ter a certeza do diagnóstico de doença de Refsum, tem que ser demonstrado que existe um defeito na α -oxidação. Isto pode ser feito mensurando-se a produção de $^{14}\text{CO}_2$ a partir de uma cultura de monocamada de fibroblastos de pele usando o ácido fitânico ($1\text{-}^{14}\text{C}$) como substrato. A concentração proteica no líquido cefalorraquidiano está muitas vezes elevada. Testes moleculares genéticos estão disponíveis.

O ácido fitânico é proveniente exclusivamente da dieta, portanto, o controle da dieta é o tratamento de escolha. Isto requer a eliminação, na medida do possível, de todos os produtos lácteos e de qualquer carne gordurosa ou peixe oleoso. No entanto, como a dieta é pobre em proteína e energia, suplementos nutricionais são frequentemente necessários. Naqueles que respondem com uma queda nas concentrações plasmáticas de ácido fitânico, a progressão do dano neurológico é interrompida e, naqueles com neuropatia, há uma melhora na velocidade da condução nervosa. Como a manipulação dietética leva tempo para corrigir as concentrações plasmáticas de ácido fitânico, transfusões plasmáticas semanais podem ser usadas para atingir rapidamente as concentrações normais nos pacientes com progressão clínica mais rápida.

Neuropatia porfírica

Porfiria é uma causa rara, mas importante, de neuropatia periférica. Seu diagnóstico depende da demonstração de uma anormalidade no metabolismo do heme ([Cap. 28](#)). Somente as porfrias hepáticas (porfiria aguda intermitente, AIP, coproporfiria hereditária e porfiria variegata) estão associadas a neuropatia, sendo os ataques mais graves associados à AIP. Dentro de 2-3 dias após o início de um ataque agudo, a neuropatia começa com dores nas costas e nos membros e o início do desenvolvimento é marcado por fraqueza muscular simétrica, que pode se espalhar e envolver os nervos cranianos e os músculos respiratórios. O paciente pode ter parestesia e a perda sensorial pode ser simétrica ou desigual em uma distribuição em meia e em luva. Recursos autônomos podem também estar presentes – hipertensão, taquicardia, constipação e distúrbios da bexiga. Outros problemas clínicos, como convulsões ou distúrbios psiquiátricos, e uma proteína CSF normal podem ajudar a distinguir a neuropatia porfírica da síndrome de Guillain-Barré. O mecanismo patogênico exato não é claro, mas evidências sugerem que ambos os efeitos tóxicos diretos do ácido 5-aminolevulínico e distúrbios metabólicos intracelulares, incluindo a atividade reduzida de Na^+ , K^+ – ATPase, contribuam para as desordens neurológicas.

O tratamento de um episódio agudo inclui evitar quaisquer medicamentos que possam agravar a condição e realizar apropriadamente a sedação e o alívio da dor. Uma infusão de glicose deve ser iniciada. A utilização de medidas específicas como, por exemplo, a hematina é discutida no [Capítulo 28](#). A recuperação geralmente é boa, mas pode ser incompleta em alguns pacientes.

Doença de Fabry (angioqueratoma corpóreo difuso; deficiência de α -galactosidase)

Esta é uma doença hereditária recessiva ligada ao X do metabolismo do glicoesfingolípídeo resultante de uma deficiência da enzima ceramida tri-hexosidase (α -galactosidase). O gene para esta enzima (GLA) encontra-se no braço longo do cromossomo X entre Xq21.33 e Xq22. No entanto, fêmeas heterozigotas para a condição possuem baixa atividade enzimática e podem ser clinicamente afetadas de forma branda. O acúmulo de ceramida tri-hexosidada consiste de esfingosina (um aminoálcool de cadeia longa) ligada a um ácido graxo de cadeia longa. A tri-hexose (glicose-galactose-galactose) está ligada a um grupo de álcool primário em C1 da ceramida. Por causa da baixa atividade da ceramida tri-hexosidase, a clivagem de uma galactose terminal a partir da ceramida tri-hexosidada não ocorre.

Os efeitos clínicos são produzidos pela deposição da ceramida tri-hexosidada (globo triaossil ceramida) no endotélio vascular. As manifestações características são a insuficiência renal, a dor neuropática e angioqueratomas cutâneos em uma distribuição “calção de banho”. Os sintomas iniciam-se no final da infância ou início da adolescência, com episódios de dor aguda e ardor e parestesia nos pés e mãos (crise de Fabry), que pode ser grave o suficiente para confinar o paciente a uma cadeira de rodas. O exercício, a fadiga e o estresse emocional são precipitantes de reconhecidos episódios dolorosos agudos.

Os sintomas desaparecem com o envelhecimento do paciente. Em compensação, as características lesões roxas de pele, a distrofia córnea e o envolvimento renal, causando hipertensão e DRC, tornam-se mais evidentes com a idade. O comprometimento do miocárdio e a doença da válvula mitral (incompetência e prolapso) são muito frequentes, mas a causa mais comum de morte é a insuficiência renal estabelecida. O exame clínico revela apenas mínimas alterações sugestivas de neuropatia periférica. A anidrose sugere envolvimento autonômico e estudos sobre a condução nervosa mostram uma leve neuropatia axonal com perda seletiva de finas fibras mielinizadas e axônios não mielinizados.

O diagnóstico em homens é feito de forma confiável pela mensuração da atividade da ceramida tri-hexosidase plasmática e de leucócitos ou fibroblastos da pele em cultura. Amostras de gotas de sangue podem ser usadas para a triagem de populações em risco. A atividade da enzima pode também ser aferida em material de biópsia do duodeno ou do jejuno. Glicolipídios podem ser mensurados no sedimento urinário. Um exame molecular genético é o método mais confiável para o diagnóstico das mulheres portadoras. Um teste preditivo está disponível para adultos assintomáticos em risco e para gestações de alto risco. O tratamento padrão é a terapia de reposição enzimática. Não houve testes de substituição de genes em humanos até o momento.

Xantomatose cerebrotendinosa (cholestanolosis)

A xantomatose cerebrotendínea é uma doença rara, autossômica recessiva do armazenamento de lipídios com envolvimento de múltiplos órgãos. As manifestações clínicas geralmente começam na infância e desenvolvem-se durante a primeira e segunda década de vida. A neuropatia periférica, especialmente a do subtipo axonal sensorio-motor, é comum. Os pacientes também podem desenvolver uma ataxia cerebelar progressiva, catarata juvenil, diarreia crônica e xantomatos tendinosos. A deficiência mitocondrial da 27-hidroxilase hepática foi identificada. Achados bioquímicos incluem altas concentrações plasmáticas e teciduais de colestanol no tecido, concentrações normais a baixas de colesterol, diminuição do ácido quenodesoxicólico, aumento da concentração de alcoóis biliares e seus glicoconjugados e aumento das concentrações de colestanol e da apolipoproteína B no líquido cefalorraquidiano. O teste molecular genético para *CYP27A1*, o único gene em que a mutação é conhecida por causar xantomatose cerebrotendínea, está disponível.

O tratamento com ácido quenodesoxicólico inibe a síntese de ácido biliar anormal e é mais eficaz na redução das elevadas concentrações plasmáticas de colestanol e de alcoóis biliares. O uso de inibidores (estatinas) da hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase pode oferecer alguma ajuda em retardar a progressão neurológica da doença.

Doença de Tangier

Esta é uma doença autossômica recessiva rara do distúrbio do transporte de lipídios, caracterizada por uma deficiência plasmática da lipoproteína de alta densidade (HDL) e armazenamento tecidual de ésteres de colesterol, especialmente nas tonsilas, dando-lhes uma coloração laranja acinzentada distinta (Cap. 37). A causa da neuropatia não é clara, mas parece improvável que o baixo HDL seja o único responsável. A neuropatia ocorre em cerca de dois terços dos pacientes e pode ser o sintoma inicial em metade dos casos, embora em outros seja evidente apenas no exame clínico. As baixas concentrações plasmáticas de HDL são provenientes do aumento da quebra. Há hipocolesterolemia com concentrações normais ou elevadas de triglicérides. Não existe um tratamento específico.

Amiloidose

Existem vários tipos de amiloidose, incluindo a primária, a secundária, a familiar e a relacionada com a diálise. A associação de sintomas constitucionais de perda de peso e o envolvimento de outros órgãos (p. ex., coração ou rins) deve fornecer a pista para considerar a amiloide como causa da neuropatia.

A neuropatia amiloide ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com amiloidose primária e a duração média dos sintomas antes do seu diagnóstico é de 29 meses. Pode ser simétrica ou focal e pode ter graus variáveis de envolvimento sensorial e/ou motor. As neuropatias são crônicas, debilitantes e implacavelmente progressivas. Distúrbios autonômicos também ocorrem. Alterações bioquímicas associadas estão resumidas no Quadro 36.7.

QUADRO 36.7

Anormalidades bioquímicas associadas à amiloidose primária

- Proteínúria (80%) com elevação na concentração de creatinina plasmática
- Proteína de Bence-Jones (20%)
- Paraproteínas séricas (60-70%): IgG>IgA>IgM

A amiloidose secundária ocorre em condições tais como infecção crônica e artrite reumatoide e não será discutida em detalhe aqui.

A polineuropatia amiloide familiar (FAP) é normalmente herdada dominantemente e causada por uma mutação no gene que codifica a transtirretina (TTR, pré-albumina), uma proteína que é produzida no fígado e, normalmente, funciona como uma molécula transportadora da tireoxina e do retinol. Como a mesma mutação é encontrada em pacientes suecos, portugueses e japoneses, é provável que ela seja original da população viking e que tenha viajado para a Europa e o Extremo Oriente.

O diagnóstico de amiloidose familiar primária só pode ser feito através da demonstração de depósitos amiloides em tecido adequadamente selecionado. As amostras iniciais são obtidas a partir de sítios de baixo risco, tais como a parede de gordura abdominal subcutânea, medula óssea ou reto, e, apenas se estes estiverem normais, deve-se biopsiar um órgão afetado. Se a amiloide TTR é detectada, o gene deve ser sequenciado para confirmar a mutação, o que permitirá um aconselhamento genético adequado.

Na FAP, pode-se considerar, para pacientes mais jovens com doença agressiva, o transplante de fígado, que parece ter efeito favorável sobre o curso da neuropatia, mas não das lesões cardíacas ou oculares. A administração oral de meglumina de tafamidis, o que impede o enrolamento incorreto e deposição da TTR mutada, está sob avaliação em doentes com FAP. Altas doses de melfalano e transplante de células-tronco podem ser eficazes. O tratamento de suporte, como o manejo da dor neuropática e gastroparesia, é também muito importante. O tratamento com melfalano e prednisona é benéfico à sobrevida dos pacientes com amiloidose primária.

Desordens mitocondriais

O termo “encefalomiopatia mitocondrial” reflete os principais aspectos neurológicos – sistema nervoso central e muscular – associados a doenças mitocondriais. Distúrbios musculares e os defeitos enzimáticos mitocondriais relevantes são discutidos no [Capítulo 33](#). Não é raro encontrar mínimo envolvimento do nervo periférico em doenças mitocondriais (aproximadamente 30% dos pacientes), mas é raro que apresentem algumas das características clínicas dominantes. A [Tabela 36.8](#) resume as principais associações.

TABELA 36.8 Neuropatia na doença mitocondrial

Tipo	Doença mitocondrial
Axonal	MELAS (mutação A3243G). Neuropatia sensorio-motora que pode ser aguda ou subaguda
Desmielinizante	MNGIE. Neuropatia sensorio-motora simétrica (ocasionalmente a mudança axonal é predominante) MELAS

MELAS, encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes à doença cerebrovascular; MNGIE, encefalopatia mitocondrial neurogastrointestinal.

Neuropatias paraneoplásicas

As síndromes neurológicas paraneoplásicas ocorrem em <1% dos tumores malignos e podem se apresentar meses ou anos antes do diagnóstico do câncer. Mais de 25% das síndromes neurológicas paraneoplásicas apresentam-se como doenças do sistema nervoso periférico, incluindo neuropatias sensoriais e autonômicas e a síndrome miastênica de Lambert-Eaton.

A malignidade subjacente mais comum em neuropatias paraneoplásicas é o carcinoma brônquico de pequenas células, que ocorre em 50-75% dos pacientes, apresentando-se classicamente com uma neuropatia sensorial subaguda associada a anticorpos anti-Hu (também conhecido como anticorpo antiantígeno neuronal nuclear ou ANNA-1) no plasma ou no CSF. Na maioria dos pacientes, o envolvimento neurológico estende-se além do sistema nervoso periférico e inclui o tronco cerebral ou uma encefalite límbica ou a degeneração cerebelar.

Os outros anticorpos específicos do sistema nervoso são indicados na [Tabela 36.9](#). Embora seja útil para confirmar um diagnóstico clínico da síndrome paraneoplásica, a maior parte destes marcadores não são específicos o suficiente para determinar a origem do câncer. O exame do liquor, muitas vezes, mostra proteína elevada com bandas oligoclonais e um aumento da contagem de linfócitos. O tumor permanece indetectável em 15% dos pacientes.

TABELA 36.9 Autoanticorpos em síndromes paraneoplásicas com neuropatia periférica

Anticorpo	Malignidade	Neuropatia
Anti-Hu	Carcinoma brônquico de pequenas células (SCLC)	Sensorial Sensorio-motor Motor Autonômico
Anti-Ri	SCLC, mama	Sensorio-motor
Anti-Yo	Mama, ovário	Sensorio-motor Motor
Anti-CV2	SCLC, mama, cólon, próstata, timo, linfoma não Hodgkin	Sensorio-motor

A resposta às terapias imunomoduladoras (corticoides, imunossupressores, imunoglobulina intravenosa e troca de plasma) é variável.

DESORDENS DE MOVIMENTO

O termo “desordens do movimento” refere-se às condições neurológicas que têm como característica predominante o excesso ou a escassez de movimento, o que pode ser voluntário ou automático. Distúrbios em que há predominantemente um excesso de movimento são muitas vezes referidos como hipercinesias. Discinesia é um termo também frequentemente usado, que se refere aos movimentos involuntários hiperkinéticos. As cinco principais categorias de discinesias, em ordem alfabética, são coreia, distonia, mioclonia, tiques e tremor.

Transtornos com escassez de movimento são referidas como hipocinesias. A desordem hipocinética característica é a doença de Parkinson, em que há bradicinesia (lentidão de movimento), amplitude reduzida de movimentos, rigidez e perda de reflexos posturais. O tremor (uma discinesia) também é uma característica comum na doença de Parkinson.

Muitos dos distúrbios do movimento estão associados a alterações nos gânglios basais ou nas suas conexões. Eles também podem surgir como consequência da doença cerebelar, o que geralmente resulta em prejuízo da coordenação (assinergia, ataxia), problemas com a noção de distância (dismetria) e tremor do membro em movimento.

A mioclonia e muitas formas de tremores não parecem estar relacionados primariamente à patologia dos gânglios basais, e, muitas vezes, surgem como uma consequência da atividade neural anormal em outras partes do sistema nervoso central. A mioclonia também pode estar presente em doenças que envolvem o cerebelo, tais como as doenças mitocondriais e as desordens de armazenamento (p. ex., sialidose e lipofuscinosceroide).

Nas desordens de movimento esporádico de início tardio, a agregação e o dobramento incorreto das proteínas, com disfunção neuronal e morte celular, são o processo patológico subjacente mais provável. Nas doenças que se iniciam em jovens, são mais prováveis as anormalidades genéticas que conduzem aos danos celulares (geralmente devido a deficiências de proteínas envolvidas na função mitocondrial) ou anomalias bioquímicas (tais como deficiências em enzimas envolvidas na síntese de dopamina), bem como doenças metabólicas ou de armazenamento.

Parkinsonismo

O Parkinsonismo pode ser causado por muitas outras condições que não a doença de Parkinson (DP). No entanto, de longe, a causa mais comum do parkinsonismo é a DP idiopática, condição mais comumente vista em clínicas de desordens de movimento de adultos. Embora um grande número de desordens de movimento tenha etiologia genética, pacientes com uma forma monogênica da DP são raros. Até então, foram identificadas anormalidades em dez *loci* genéticos na DP. Mutações do gene *PARK2*, que codifica a proteína parkina (um componente do complexo da ligase que tem papel na degradação proteica), são as mutações autossômicas recessivas mais comuns em pacientes jovens. Mutações em *PARK8*, que resultam em anormalidades da LRRK2 (repetições ricas em leucina quinase 2, uma proteína quinase), são as mutações dominantes mais comuns identificadas. É provável que haja um grande número de genes suscetíveis ao desenvolvimento da DP, um dos mais importantes é a mutação no gene da glicocerebrosidase, o que leva os indivíduos homocigotos a apresentarem a doença de Gaucher.

A síndrome clínica de DP surge predominantemente como consequência da perda de neurônios dopaminérgicos nigrostriatais, mas outras populações neuronais, incluindo as transmissões serotoninérgicas, noradrenérgicas e colinérgicas, também são importantes e cada vez mais é reconhecido que provavelmente exercem papel no desenvolvimento das características da DP não motora, como a disfunção autonômica (hipotensão postural, sudorese anormal, bexiga, intestino e disfunção sexual), os transtornos de humor, os distúrbios do sono e a demência.

O fenótipo da DP monogênica é quase idêntico ao da doença esporádica; os indivíduos são muito sensíveis à medicação, mas a distonia nos membros pode estar presente logo no início e os pacientes geralmente desenvolvem precocemente complicações motoras. As chamadas “síndromes parkinsonianas atípicas” são muito menos comuns do que a DP idiopática e geralmente não são responsivas ao tratamento habitual de primeira linha, levodopa, progridem mais rapidamente e levam a uma maior perda de independência, com uma sobrevida média de 3-9 anos.

Há outras causas mais raras de parkinsonismo, incluindo distúrbios mitocondriais e neurometabólicos. O parkinsonismo induzido por fármacos bloqueadores de dopamina é um importante diagnóstico diferencial em indivíduos com doença relativamente aguda.

Tremor

O tremor é uma oscilação rítmica de uma ou mais partes do corpo e é, provavelmente, o tipo mais comum de distúrbio de movimento apresentado aos neurologistas. O tremor pode ser classificado de acordo com a sua fenomenologia (repouso, ação, cinética, de tarefa específica e parte envolvida do corpo), frequência e amplitude, ou, mais especificamente, por etiologia (p. ex., doença de Parkinson, tremor essencial ou tremor secundário, como na tireotoxicose). As síndromes parkinsonianas e outras desordens degenerativas são as causas mais comuns de tremor de repouso, juntamente com as causas secundárias, tais como toxinas e farmacoterapia. As causas mais comuns do tremor de ação ou dos tremores cinéticos são reforçadas pelo tremor fisiológico (estresse, ansiedade e exercício), tremor essencial e doença cerebelar.

Distonia

As contrações musculares distônicas têm uma duração maior do que a mioclonia ou coreia, envolvendo contrações simultâneas de músculos agonistas e antagonistas, resultando em posturas retorcidas (torção) das partes do corpo envolvidas e consistente padrão dos mesmos movimentos musculares.

A distonia pode ser classificada com base na idade de início (quanto mais jovem, mais provável que se estenda para outras partes do corpo), na parte do corpo envolvida (focal, multifocal, hemidistonia, segmentada ou generalizada) e, adicionalmente, trata-se de:

- primária (normalmente genética ou indeterminada)
- uma síndrome de “distonia plus”, síndrome com parkinsonismo ou mioclonia associada
- uma distonia secundária (como consequência de uma lesão cerebral ou de terapia medicamentosa)
- distonia heredodegenerativa (associada a doenças tais como a coreia de Huntington)
- distonia como uma característica de outras doenças neurológicas, tais como a doença de Parkinson.

A distonia focal primária na idade adulta é a forma mais comum e geralmente afeta os músculos do pescoço (distonia cervical ou torcicolo espasmódico). Distonias de ação específica e de tarefas específicas incluem câibra de escritor e distonia do músico. Uma descrição completa de todos os transtornos distônicos está além do escopo deste capítulo, mas as causas mais importantes e tratáveis, com base na classificação etiológica, são brevemente descritas a seguir.

Distonia DYT1 (distonia de Oppenheim). Esta é uma condição autossômica dominante com penetrância de 30 a 40%. Há uma deleção de um dos códonos CAG no gene *TOR1A* (também conhecida como *DYT1*) no cromossoma 9q. Este gene codifica a torsina A, uma proteína de choque térmico. A mutação é mais comum na população judaica Ashkenazi (1 a cada 2.000). A distonia inicia-se tipicamente antes dos 40 anos e, geralmente, envolve primeiramente os membros inferiores ou superiores. É uma síndrome distônica pura e a imagem convencional (RNM) é normal. Os pacientes com distonia generalizada grave, como consequência desta condição, podem responder bem à estimulação cerebral profunda.

A distonia dopa-responsiva (DRD). Algumas formas de distonia respondem à terapia com levodopa (p. ex., distonia associada à doença de Parkinson), mas o termo “distonia dopa-responsiva” é reservado especificamente para a síndrome que surge como consequência de uma mutação autossômica dominante no gene da enzima GTP-ciclohidrolase1. É uma desordem da síntese da tetra-hidrobiopterina, levando à inibição das hidroxilases da fenilalanina, da tirosina e do triptofano e à falência na produção de catecolaminas e indolaminas. A distonia dopa-responsiva deve ser considerada em qualquer pessoa com distonia de início precoce porque o tratamento com L-dopa pode conduzir à dramática resolução dos sintomas. É um importante diferencial a ser considerado em qualquer paciente com presumida paralisia cerebral distônica ou parestesia espástica em jovens. O teste diagnóstico mais importante é a mensuração de L-dopa. Outros testes úteis incluem:

- O sequenciamento do gene da enzima GTP-ciclo-hidrolase1 (positivo em aproximadamente 60% dos pacientes com DRD)
- Análise do CSF para detectar a redução total das concentrações de biopterina e neopterina
- Teste de sobrecarga de fenilalanina por via oral: um resultado positivo é uma elevada razão fenilalanina: tirosina seguinte à fenilalanina oral.

O gene causador da DRD foi mapeado no cromossoma 14q, embora aproximadamente de 40-50% dos pacientes com DRD não tenham a mutação identificada. Se um paciente é diagnosticado com DRD, deve fazer uma busca assídua por outros membros da família (possivelmente em alguns casos diagnosticados erroneamente como tendo esclerose múltipla ou paralisia cerebral) que também poderão se beneficiar da terapia com L-dopa.

A deficiência de tetra-hidrobiopterina (TH) é geralmente a forma mais grave da DRD e é transmitida como uma doença autossômica recessiva, apresentando distonia e parkinsonismo na infância. A análise bioquímica do CSF irá fornecer algumas provas, mas, em última análise, o teste para a mutação genética é necessário para estabelecer o diagnóstico. A diminuição das

concentrações de ácido homovanílico e de 3-metoxi-4-hidroxifeniletano glicol no CSF, com concentrações de ácido 5-hidroxiindoleacético normais, são as características bioquímicas da deficiência de TH.

Doença de Wilson

A doença de Wilson surge como consequência de um erro inato do metabolismo do cobre, manifestando-se como cirrose hepática e danos dos gânglios basais (degeneração hepatolenticular). Pode apresentar-se em uma série de formas diferentes e por isto qualquer paciente com uma desordem de movimento próximo a idade de 50 anos deve ser testado. Quase todos os pacientes com doença neuropsiquiátrica de Wilson têm anéis de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre na borda das córneas) e o exame na lâmpada de fenda é efetivo na triagem. O atraso médio entre o início dos sintomas até o diagnóstico é aproximadamente de 24 meses. As manifestações iniciais da doença são neurológicas em ~40% dos pacientes (geralmente após a idade de 12 anos). Os demais apresentam características de doença hepática (~40%) ou uma doença psiquiátrica.

A doença de Wilson é herdada de forma autossômica recessiva. O gene responsável está no cromossomo 13q14.3, codificando o transportador ATPase de cobre do tipo P (ATP7B). O domínio N-terminal da enzima se liga ao cobre e auxilia no seu processamento intracelular no hepatócito. A absorção intestinal de cobre é normal na doença de Wilson. Existem duas vias para a excreção de cobre a partir dos hepatócitos pelo transportador ATP7B. Uma é por ligação a ceruloplasmina no aparelho de Golgi e entrega subsequente do complexo cobre-ceruloplasminano para o plasma. A segunda é a promoção da excreção de cobre na bile. Mutações no gene ATP7B causam falhas na excreção de cobre por ambas as vias, com acúmulo de cobre livre na circulação e nos tecidos, incluindo fígado, cérebro, olhos, rins e ossos.

O diagnóstico e tratamento da doença de Wilson são discutidos no [Capítulo 14](#).

Coreia

O termo *coreia* é derivado de uma palavra grega que significa “dança”. Historicamente, foi usado pela primeira vez para descrever a dança de São Vito, que pode ter simplesmente descrito os movimentos caóticos, mas voluntários, que ocorrem no contexto do fervor religioso. A coreia de Sydenham descreve uma coreia infantil que ocorre como um componente parainfeccioso da febre reumática aguda, mas a mais conhecida desordem “coreica” é provavelmente a doença de Huntington.

A coreia consiste em movimentos involuntários, breves, contínuos, abruptos, rápidos, não sustentados e irregulares. As suas causas podem ser divididas em herdadas e adquiridas. A doença de Huntington é o distúrbio herdado mais comum: os demais são todos raros. Distúrbios neurometabólicos hereditários como as doenças de depósito lisossômico, as desordens de aminoácidos e as síndromes de deficiência de transportadores de glicose também podem ter a coreia como característica fenotípica predominante. Das adquiridas, a patologia focal estriatal (doença cerebrovascular e lesões ocupadores de espaço), desordens induzidas por fármacos (tais como a coreia observada na complicação da terapia prolongada com dopaminérgicos na doença de Parkinson), coreia na gravidez e tireotoxicose são causas importantes, assim como o lúpus eritematoso sistêmico, a síndrome primária e a infecção do sistema nervoso central (SNC).

Mioclonia

O significado literal de mioclonia é “movimento rápido de um músculo”. Mioclonia pode ser positiva (uma contração ativa do músculo) ou negativa (perda súbita e breve do tônus muscular). A forma patológica mais comum é provavelmente a mioclonia cortical, provocada por encefalopatias metabólicas ou tóxicas. São observados abalos musculares breves como consequência das descargas motoras corticais, às vezes em resposta à ação ou ao estímulo sensorial.

Asterixis é uma forma de mioclonia negativa em que existe perda momentânea de tônus muscular, afetando mais comumente a marcha e a postura sustentada por um membro superior. Tremores parecidos com asas de borboleta batendo, com uma perda irregular do tônus dos extensores do punho, são observados na insuficiência hepática e na retenção de dióxido de carbono e são uma forma de mioclonia metabólica do membro superior.

Tiques

Os tiques são movimentos curtos e intermitentes de grupos musculares, resultando em movimentos bruscos e repetitivos que podem imitar gestos ou serem fragmentos do comportamento normal. Os tiques podem, portanto, ser movimentos simples ou complexos. A síndrome de Gilles de la Tourette é o distúrbio mais comum de tique e é caracterizada por tiques motores e vocais, ou fônicos, que começam na infância, muitas vezes acompanhados de transtornos obsessivo-compulsivos, pouco controle de impulsos e outros problemas comportamentais.

ATAXIA

A ataxia, que significa “falta de ordem”, é um termo que se refere ao tipo de incoordenação produzida pela disfunção do cerebelo ou vias cerebelares. Desequilíbrio, alteração da marcha e falta de jeito das mãos, juntamente com disartria e tremores bruscos dos olhos (nistagmo) são os sinais clínicos típicos. As causas mais comuns de ataxia cerebelar adquirida são o consumo agudo e crônico de álcool, a intoxicação medicamentosa prescrita (muitas vezes medicamentos antiepilépticos), a doença cerebrovascular, o câncer metastático e a esclerose múltipla. O diagnóstico diferencial em pacientes nos quais estas causas estão excluídas é muito longo e inclui todos os tipos de processos patológicos neurológicos. A característica mais importante da história clínica é a idade de início da ataxia. A ataxia presente na infância é mais provável que seja devido a uma desordem hereditária e a em adultos é mais provável que seja uma ataxia esporádica.

A ataxia cerebelar herdada autossômica dominante (ou ataxia espinocerebelar) pode ser causada por uma lista imensa de anormalidades genéticas, muitas das quais são desordens de repetição de trinucleotídeos. Nenhuma característica clínica é específica para uma determinada mutação e, até mesmo dentro das famílias, há uma grande variabilidade fenotípica. Há um grande número de ataxias, mas a mais comum é, de longe, a ataxia de Friedreich, que tem uma prevalência de cerca de 1 em cada 50.000 indivíduos.

Ataxia de Friedreich

Nesta condição, além da ataxia e disartria, pode haver perda sensorial e sinais do trato corticoespinal com ausência de reflexos. Um exame neurofisiológico revela comumente uma neuropatia periférica axonal, anormalidades esqueléticas (p. ex., cifoescoliose), cardiomiopatia hipertrófica e diabetes. A anormalidade genética é uma repetição expandida de trinucleotídeos de GAA num gene do cromossomo 9q que codifica a proteína frataxina. As mutações pontuais são menos comuns. A frataxina é uma proteína mitocondrial codificada pelo DNA nuclear e é, provavelmente, utilizada no transporte de ferro. O acúmulo excessivo de ferro na mitocôndria é uma característica da doença.

Ataxia com deficiência isolada de vitamina E

Esta é uma doença rara, mas importante, com fenótipo similar ao da ataxia de Friedreich, mas apresenta adicionalmente oftalmoplegia adicional e retinite pigmentosa. Ela surge como consequência de defeitos no gene *TTP1* que codifica a proteína de transferência do α -tocoferol, que incorpora o α -tocoferol em lipoproteínas secretadas pelo fígado. A razão para a sua importância é que pode ser tratada com vitamina E.

Abetalipoproteinemia

É uma deficiência da apolipoproteína B presente em lipoproteínas, de herança autossômica recessiva rara. A anormalidade surge como consequência da deficiência de proteína de transferência de triglicérido microsomal (MTP). Inicia-se geralmente na adolescência ou no começo da idade adulta e a síndrome, por si só, surge como resultado da deficiência de vitamina E. As principais características são a ataxia cerebelar com polineuropatia, acantocitose (glóbulos vermelhos em formas caracteristicamente anormais), síndrome celíaca e degeneração da retina. Pode ser tratada com doses elevadas de vitamina E.

Ataxia-telangiectasia

A ataxia telangiectasia surge como uma consequência de uma mutação no gene “ataxia telangiectasiãmutada” (*ATM*), que codifica uma proteína quinase que desempenha papel importante no controle do ciclo celular, apoptose e reparação das quebras de fita dupla de DNA. A anormalidade, assim como uma desordem neurodegenerativa, leva ao aumento da incidência de câncer. A doença começa no início da infância, normalmente entre 1-2 anos, com ataxia do tronco e disartria. São características das telangiectasias óculo-cutâneas as infecções sinopulmonares recorrentes e as neoplasias malignas, particularmente leucemia ou linfoma. A concentração plasmática da α -fetoproteína é elevada e há evidência de imunodeficiência de células imunes B e células T e quebra cromossômica pode ser identificada.

Ataxia de início precoce com apraxia oculomotora e hipoalbumemia

É causada por uma mutação no gene da aprataxina. As características mais comuns são a ataxia cerebelar e a neuropatia periférica, juntamente com a apraxia oculomotora. Movimentos coreiformes dos membros e deterioração mental também são observados. Hipoalbuminemia e hipercolesterolemia são típicas e MRI ou tomografia computadorizada cerebral mostram marcante atrofia cerebelar. Ataxia com apraxia oculomotora tipo 2 também tem sido identificada com um quadro clínico semelhante, mas com mutações no gene da senataxina.

Síndrome do cromossomo X frágil associada à ataxia/tremor

Esta condição está associada ao tremor que parece muito semelhante ao tremor essencial. As demais características clínicas incluem uma ataxia cerebelar e uma disfunção executiva de leve a moderada. Ambos os sexos podem ser afetados. A doença é rara e é patologicamente caracterizada por inclusões intranucleares. Aumento do sinal T2 no pedúnculo cerebelar médio é uma característica relativamente específica da RNM.

Deficiência de hexosaminidase (gangliosidose GM2)

Este grupo de patologias é caracterizado por acúmulo de gangliosídeos GM2 e glicoesfingolípido dentro das células neuronais (e outros tipos de células), devido à deficiência geneticamente determinada da enzima hexosaminidase. Dependendo da composição de subunidades, existem três possíveis isoenzimas: hexosaminidase A ($\alpha\beta$), hexosaminidase B (β_2) e hexosaminidase S (α_2). Os dois subtipos clássicos são a doença de Tay-Sachs e a doença de Sandhoff.

Na doença de Tay-Sachs, há ausência de hexosaminidase A ($\alpha\beta$) e hexosaminidase S (α_2). A atividade da hexosaminidase B (β_2) está normal ou ligeiramente elevada. A anormalidade está na subunidade α , possivelmente devido a uma mutação em um locus do cromossomo 15. Na doença de Sandhoff, há baixa atividade de ambas as hexosaminidases A e B. A atividade da hexosaminidase S está aumentada. Existe deficiência da subunidade β devido a uma mutação em um locus do cromossomo 5.

Há um espectro de apresentações clínicas destas condições:

- *Infantil*: é o mais conhecido e ocorre em crianças de 6 meses de idade com crises mioclônicas e perda visual progressiva. Uma mácula vermelho-cereja é observada. Há demência progressiva e morte dentro de 4-6 anos. Este grupo inclui tanto a doença de Tay-Sachs quanto a de Sandhoff
- *Juvenil*: inicia entre 1-4 anos, apresentando demência, convulsões e ataxia. Uma mácula vermelho-cereja pode estar ou não presente
- *Forma atáxica* da gangliosidose GM2 é caracterizada pela lenta progressão de ataxia cerebelar ou espinocerebelar, com início no fim da infância e início da adolescência, que pode ser uma manifestação tanto da deficiência de hexosaminidase A quanto da hexosaminidase B
- *Forma atrófica da musculatura espinhal* é reconhecida como uma lenta progressão de fraqueza e perda da massa muscular. Apenas a deficiência de hexosaminidase A foi identificada nesta forma, que pode se apresentar na infância ou início da idade adulta
- *Adulta* é caracterizada pelo aparecimento precoce de demência, convulsões e hidrocefalia com pressão normal.

Além de medir a atividade das hexosaminidases no plasma, em leucócitos ou em cultura de fibroblastos da pele, uma biópsia retal deve ser feita nos casos de início na fase adulta para procurar as alterações características nas fibras nervosas autônomas que são aparentes à microscopia eletrônica.

Xantomatose cerebrotendínea (colestanolose)

É uma leucodistrofia caracterizada por ataxia progressiva grave e espasticidade dos membros por volta dos 30 anos. Características aparentes incluem xantomas tendinosos e cataratas zonulares. A demência pode ocorrer em jovens antes de outros sinais físicos se tornarem evidentes e pode ser difícil fazer um diagnóstico clínico nesta fase inicial. Patologicamente, há desmielinização disseminada do SNC com degeneração da medula espinhal. Consulte a página 714 para obter mais detalhes sobre as alterações bioquímicas subjacentes e o tratamento potencial.

Lipofuscinosceroide neuronal

Esta é outra condição em que a idade de apresentação determina o subtipo. O desenvolvimento precoce é geralmente normal, iniciando entre seis meses e 30 anos. Os pacientes apresentam mioclonia, ataxia e perda visual (exceto nas de início tardio). O tratamento tende a ser refratário, caso convulsões sejam uma das características do quadro. A maioria dos casos é autossômica recessiva, mas quando tem início em adultos pode ser autossômica dominante. A incidência varia mundialmente, com uma predileção especial para o subgrupo infantil da Finlândia, de 1:13.000 nascidos vivos.

O exame histológico revela acúmulo de inclusões lipopigmentadas autofluorescentes no corpo e o diagnóstico é feito a partir de biópsia de pele, conjuntiva ou tecido retal. O acúmulo anormal de metionina S-metilada foi encontrado nos cérebros de recém-nascidos afetados e a ϵ -N-trimetilisina naqueles pacientes que tiveram a forma de início juvenil. Há uma deficiência profunda da enzima endo- β -N-acetilglucosaminidase, que é necessária para a clivagem dos resíduos. Todas as formas desta condição levam a dificuldade de aprendizagem, convulsões, ataxia e, nos tipos de início precoce, perda visual. A expectativa de vida é bastante limitada.

Doença celíaca

Esta é uma doença imunomediada (Cap. 12) fortemente associada a certos antígenos leucocitários humanos. As complicações neurológicas, em uma grande série de casos, são comuns e têm sido relatadas em 6% dos pacientes. A ataxia cerebelar é uma das associações neurológicas mais comuns. A ocorrência de anticorpos antigliadinina na ataxia idiopática requer mais estudos, sendo ainda possível que a taxia esporádica de início adulto sem causa clara e a associação à doença celíaca não sejam mais do que uma probabilidade e ocorrência.

DESORDENS INFLAMATÓRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A inflamação é um processo patológico comum no SNC e de longe a forma mais comum é a esclerose múltipla (EM). O diagnóstico é feito por motivos clínicos, juntamente com provas de ressonância magnética. Bandas oligoclonais presentes no SNC estão presentes em até 95% dos pacientes com EM clinicamente definida (Cap. 34). Outras condições inflamatórias que afetam o SNC incluem lúpus eritematoso sistêmico, doença de Sjögren, doença de Behçet, poliarterite nodosa, distúrbios paraneoplásicos, encefalomielite disseminada aguda e vasculite. Mimetizam a EM também os distúrbios granulomatosos (sarcoidose, granulomatose de Wegener), doenças da mielina (leucodistrofia metacromática, adrenomielleucodistrofia), a deficiência de vitamina B₁₂ e certas doenças infecciosas (doença de Lyme, neuroborreliose, o vírus linfotrópico de células-T humanas do tipo 1, HIV, leucoencefalopatia multifocal progressiva e neurosífilis).

CONCLUSÃO

As condições discutidas anteriormente representam uma fração muito pequena de todos os distúrbios neurológicos. Há muito mais para que a bioquímica clínica, no nosso nível atual de compreensão, tenha pouco a oferecer na prática clínica diária. Estas incluem dor de cabeça, epilepsia, distúrbios do sono, doença cerebrovascular (além da química da glicose e dos lipídeos), malignidades neurológicas, demência e trauma neurológico. Há também muitas condições para as quais os distúrbios bioquímicos são partes importantes para o diagnóstico, no entanto, uma discussão completa está além do escopo deste capítulo. Estas incluem muitas outras doenças metabólicas hereditárias e muitas delas têm manifestações neurológicas.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a contribuição de J. Gareth Llewelyn, Mark Cossburn, Alistair Church e Huw R. Morris, na elaboração do capítulo da edição anterior do livro.

Leitura complementar

Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve* 2004;30:410–22.

Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J et al. editors. *Bradley's neurology in clinical practice*. 6th ed Philadelphia: Saunders; 2012.

Donaldson I, Marsden CD, Schneider S et al. *Marsden's book of movement disorders*. Oxford: Oxford University Press; 2012.

Este livro representa o trabalho final do Professor C. David Marsden, que era a figura mais influente no campo dos distúrbios do movimento, em termos de suas contribuições para a pesquisa e a prática clínica, na era moderna.

Hauser AC, Lorenz M, Sunder-Plassmann G. The expanding clinical spectrum of Anderson-Fabry disease: a challenge to diagnosis in the novel era of enzyme replacement therapy. *J Intern Med* 2004;255:629–36.

Hughes R. Rational testing: investigation of peripheral neuropathy. *Br Med J* 2010;341:c6100.

Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.

Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:257–73.

Sullivan KA, Feldman EL. New developments in diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2005;18:586–90.

Surtees R. Biochemical pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord and brain. *J Inher Metab Dis* 1993;16:762–70.

Fontes de informação disponíveis na Internet

Washington Neuromuscular Disease Center: neuromuscular.wustl.edu; [Acesso em março de 2013]

Site do Centro de Doenças Neuromusculares de Washington.

American Academy of Neurology. www.aan.com/go/practice/guidelines; [Acesso em março de 2013]

A página de diretrizes de prática clínica da Academia Americana de Neurologia.

Lipídeos e disfunções do metabolismo lipoproteico

Graham R. Bayly

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

LIPÍDEOS

Esteróis
Ácidos graxos
Triglicerídeos
Fosfolipídeos
Eicosanóides
Esfingolipídeos
Lipídeos nucleares

LIPOPROTEÍNAS

Quilomícrons
Lipoproteínas de densidade muito baixa
Lipoproteínas de densidade intermediária
Lipoproteínas de baixa densidade
Lipoproteínas de alta densidade
Lipoproteína(a)
Lipoproteína X

APOLIPOPROTEÍNAS

Apolipoproteína A
Apolipoproteína B
Apolipoproteína C
Apolipoproteína D
Apolipoproteína E
Apolipoproteína M
Apolipoproteína(a)

ABSORÇÃO DE COLESTEROL

DIGESTÃO DE TRIGLICERÍDEOS

METABOLISMO DOS ÁCIDOS BILIARES

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

Montagem de lipoproteínas que contêm a apolipoproteína B

Via exógena

Via endógena

Metabolismo das lipoproteínas de alta densidade

ENZIMAS ENVOLVIDAS NO METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

Lecitina-colesterol aciltransferase

Lípases

Acil-CoA:colesterol aciltransferase

PROTEÍNAS DE TRANSFERÊNCIA ENVOLVIDAS NO METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

Proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP)

Proteína de transferência de fosfolípídeos (PTP)

Proteínas transportadoras de ácidos graxos

RECEPTORES ENVOLVIDOS NO METABOLISMO LIPOPROTEICO

O receptor LDL

Proteína relacionada com o receptor LDL

Receptor *scavenger* classe B do tipo 1

Outros receptores *scavenger* 739

Família dos receptores de peroxissomos ativadores de proliferação

Outros receptores nucleares

OUTRAS PROTEÍNAS ENVOLVIDAS NA SÍNTESE, NO TRANSPORTE E NO METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

Proteína microsomal de transferência de triglicerídeos

Família das proteínas transportadoras ABC (*ATP-binding cassette*)

Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

Proteína ligadora do elemento regulador de esteróis

Sortilinas

Proteína ligadora de HDL ancorada ao glicosil fosfatidil inositol tipo 1

Proteína semelhante à angiopoietina tipo 3

CLASSIFICAÇÃO DAS DISFUNÇÕES LIPOPROTEICAS

DISLIPOPROTEINEMIAS PRIMÁRIAS

Hipobetalipoproteinemia

Hiperlipidemia familiar combinada

Hipertrigliceridemia familiar

Hiperlipoproteinemia remanescente

Hipercolesterolemia familiar

Hipercolesterolemia patogênica

Hipoalfalipoproteinemia

Disfunções do metabolismo de HDL

HIPERLIPIDEMIAS ADQUIRIDAS

Diabetes melito

Hipotireoidismo

Síndrome nefrótica

Doença renal crônica

Transplante renal

Doenças hepáticas

Álcool

Hiperlipidemias relacionadas com medicamentos

HIPOLIPIDEMIA ADQUIRIDA

INVESTIGAÇÃO DAS DISFUNÇÕES LIPÍDICAS

Colesterol total

Triglicerídeos

Colesterol de lipoproteína de alta densidade

Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

Apolipoproteínas

TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

“Lípídeo” é o termo utilizado para descrever um número de substâncias de diversas estruturas químicas que apresentam pequenas relações funcionais entre elas, mas que têm a propriedade de serem solúveis em solventes orgânicos e virtualmente insolúveis em água. Lipoproteínas são complexos proteicos macromoleculares que possibilitam que lipídeos hidrofóbicos sejam transportados em meio ambiente hidrofílico como a circulação. Lipídeos são essenciais à saúde, mas concentrações elevadas de colesterol e triglicerídeos na circulação, seja devido a fatores relacionados com o estilo de vida, seja com as disfunções adquiridas do metabolismo lipoproteico, são as principais causas do desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular. Essas condições são o foco deste capítulo, embora outros lipídeos e suas funções sejam brevemente discutidos.

LIPÍDEOS

Os lipídeos podem ser amplamente divididos em esteróis, incluindo o colesterol; ácidos graxos ou substâncias que contêm ácidos graxos, como os triglicerídeos e os fosfolipídeos; eicosanoides; vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e esfingolipídeos. As principais classes de lipídeos e suas principais funções estão resumidas na [Tabela 37.1](#).

TABELA 37.1 Principais classes de lipídeos e suas funções

Lípídeo	Função
Colesterol	Componente estrutural das membranas; precursor dos ácidos biliares e síntese de esteroides
Ácidos graxos	Fonte de energia
Triglicerídeos	Armazenamento de energia
Fosfolipídeos	Componente estrutural das membranas
Eicosanoides	Efeitos múltiplos, incluindo efeitos na coagulação sanguínea, contratilidade bronquial e vascular, reprodução
Esfingolipídeos	Sistema nervoso central; substâncias dos grupos sanguíneos
Vitaminas lipossolúveis	
Vitamina A	Visão
Vitamina D	Homeostase do cálcio e manutenção da integridade óssea; várias outras funções; por exemplo, na imunomaturação
Vitamina E	Função neural; antioxidante
Vitamina K	Ativação dos fatores de coagulação

Esteróis

Colesterol

O colesterol ([Fig. 37.1](#)) é o principal esterois em humanos, sendo encontrado em todas as células do organismo e na maioria dos fluidos corporais. Grande parte do colesterol corporal se encontra na forma livre, não esterificada; esta é a forma do componente estrutural das membranas celulares. Os ésteres de colesterol nas células normais representam um armazenamento para uso futuro e aparecem como gotículas intracelulares. O colesterol está presente na dieta, mas a maioria do colesterol corporal é sintetizada a partir do acetato. O passo limitante da via de síntese é a conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) em mevalonato, catalisado pela enzima HMG-CoA redutase. O fígado é o responsável pela síntese da maior parte do colesterol. O colesterol é o precursor da síntese de hormônios esteroides gonadais e adrenais, vitamina D e ácidos biliares.

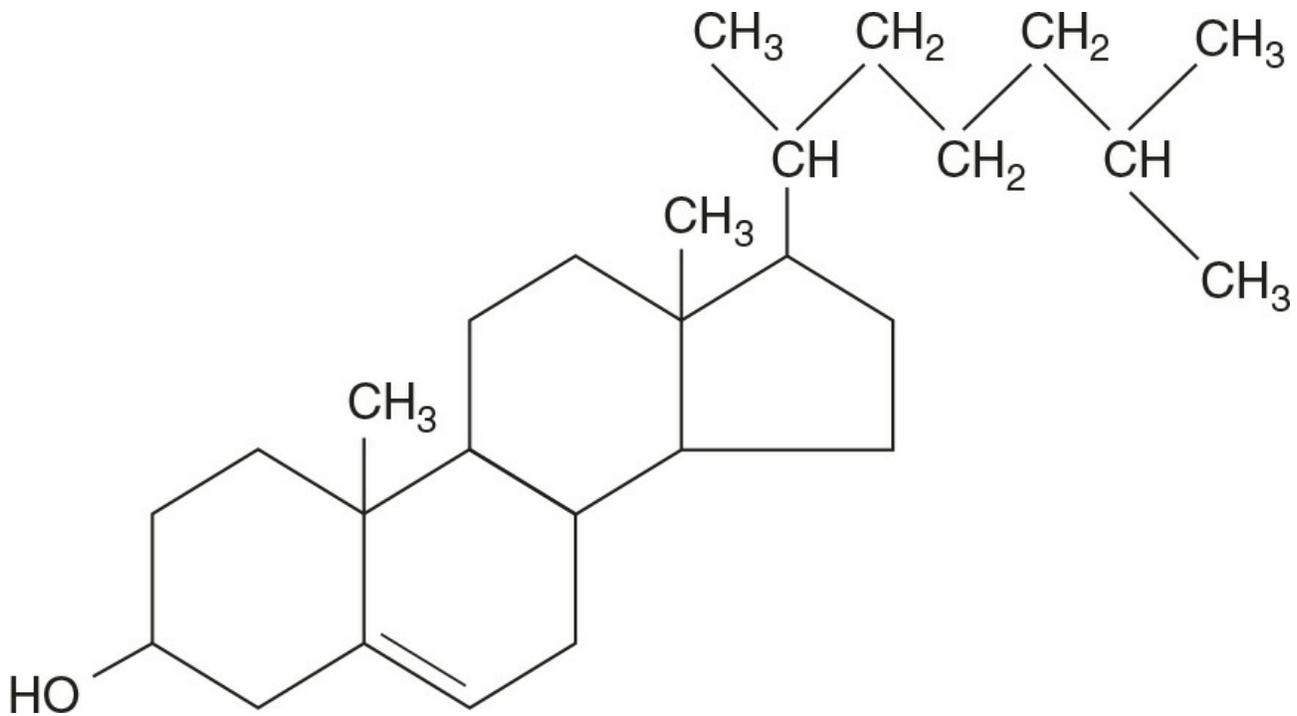


FIGURA 37.1 ■ Estrutura do colesterol.

Embora uma pequena quantidade do colesterol corporal venha da dieta, este tem papel importante na regulação das taxas de síntese de colesterol. O fígado é o órgão-chave na manutenção do balanço de colesterol; qualquer excesso de colesterol é excretado pelo fígado via bile, por via direta ou após a conversão em ácidos biliares.

Colesterol e membranas. O colesterol é o principal componente das membranas celulares. Colesterol e esfingomielina formam as “balsas lipídicas” ou cavéolas da membrana plasmática. Cavéolas são invaginações na superfície celular encontradas nas células diferenciadas e caracterizadas pela presença de uma proteína, a caveolina-1; elas são sítios em que moléculas de sinalização se concentram. Para que essas moléculas de sinalização funcionem, a concentração de colesterol na membrana plasmática deve ser constante. Isto é possível devido a um sistema regulatório que percebe a quantidade de colesterol na membrana e modula a transcrição de genes que codificam proteínas envolvidas na síntese (HMG-CoA sintase e HMG-CoA redutase) e na captação do colesterol (receptor de LDL). O sistema responsável por isso é o da família de fatores transcricionais ligados à membrana denominada proteína ligadora do elemento regulador de esteróis (p. 740).

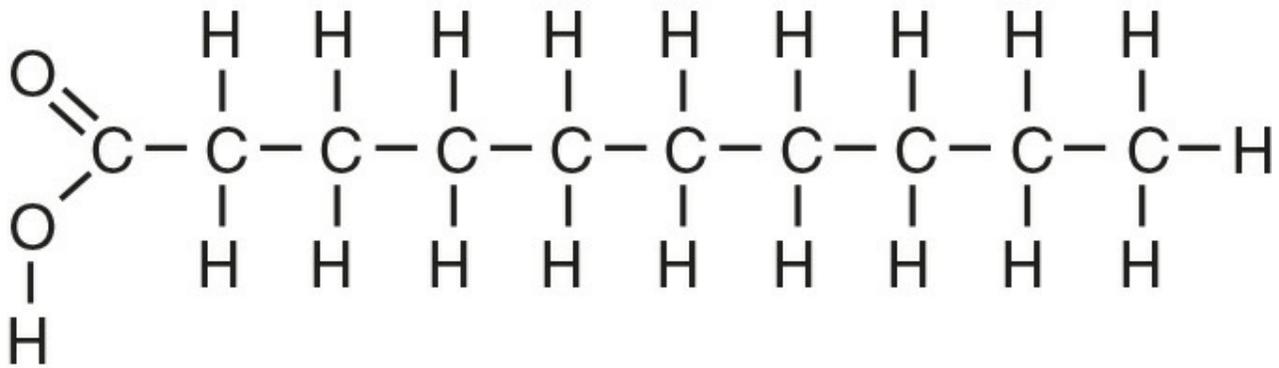
Fitoesteróis

Fitoesteróis são esteróis derivados de plantas; eles são levemente diferentes dos colesteróis. Costumam ser de dois tipos: δ^5 -fitosteróis (p. ex., β -sitosterol) e fitosterol 5 α reduzido, também denominados “estanóis”. Nos alimentos naturais predominam os esteróis. Tanto esteróis como estanóis são incorporados aos alimentos comerciais como agentes que diminuem o colesterol: eles competem com o colesterol pela absorção no intestino e podem diminuir a concentração plasmática de colesterol em 10 a 15%.

Ácidos graxos

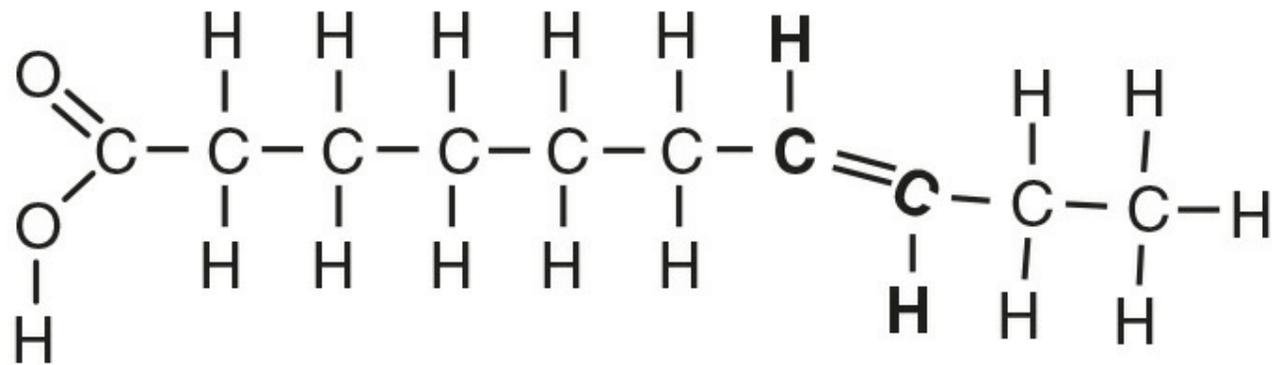
Ácidos graxos (Fig. 37.2) têm a fórmula química geral RCOOH. Os ácidos graxos que são relevantes para a nutrição humana são os de cadeia longa, que apresentam números pares de átomos de carbonos (C₁₂-C₂₀). Eles também são conhecidos como ácidos graxos saturados, como o ácido esteárico (C18:0); monoinsaturados, como o ácido oleico (C18:1); e poli-insaturados, como o ácido linoleico (C18:2) e o ácido linolênico (C18:3) – o segundo número indica a quantidade de duplas ligações. Em geral, os ácidos graxos saturados derivam de dietas à base de animais e os insaturados, de dietas à base de plantas. Há, no entanto, exceções; por exemplo, o ácido palmítico (C16:0) é saturado, mas é um derivado do óleo de palma, e a série ω -3, que é de insaturados, mas deriva de peixes. A posição do carbono da primeira dupla ligação nos ácidos graxos poli-insaturados diferencia as séries ω -6 (nas quais a primeira ligação dupla aparece no sexto átomo de carbono, a contar a partir da extremidade do grupo metila) das séries ω -3, em que a ligação dupla aparece no terceiro átomo de carbono.

Saturados



Monoinsaturados

Trans



Cis

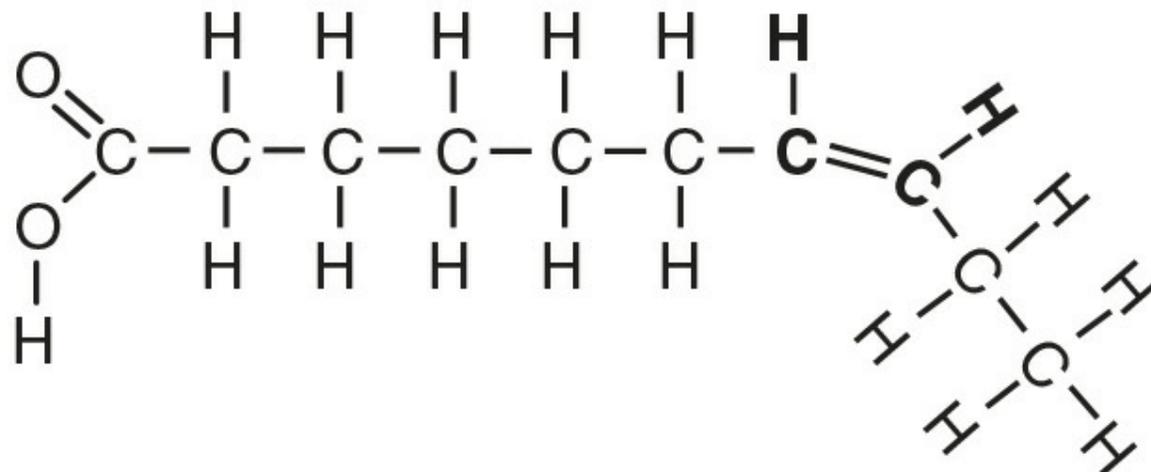


FIGURA 37.2 ■ Estrutura dos ácidos graxos.

Os ácidos graxos de cadeia longa são oxidados para produção de energia em um processo denominado β -oxidação, que resulta no encurtamento sequencial da cadeia em dois átomos de carbono e na produção de acetil-CoA. Pequenas quantidades de ácidos graxos de cadeia longa são alongadas a ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFAs), os quais apresentam função estrutural em determinadas células especializadas.

Triglicerídeos

Triglicerídeos (Fig. 37.3) são compostos por três ácidos graxos esterificados suportados por um glicerol. “Triacilglicerol” é o nome químico correto, mas eles são mais comumente conhecidos como triglicerídeos e este termo será utilizado ao longo deste capítulo. Triglicerídeo é a principal gordura da dieta. Eles são hidrolisados no intestino pelas lipases em ácidos graxos e monoglicerídeos – estes passam por reesterificação nos enterócitos e consequente incorporação aos quilomícrons. Os principais locais de síntese endógena de triglicerídeos são o fígado e o tecido adiposo. Em circunstâncias normais, os triglicerídeos hepáticos são secretados em lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Em certos estados patológicos, os triglicerídeos se acumulam nos hepatócitos, levando à esteatose hepática. Os triglicerídeos do tecido adiposo representam o maior estoque de energia do corpo. Ácidos graxos são mobilizados a partir dos triglicerídeos do tecido adiposo pela ação da lipase hormônio-sensível (HSL), que é ativada pelo glucagon e pela adrenalina (epinefrina) e inibida pela insulina.

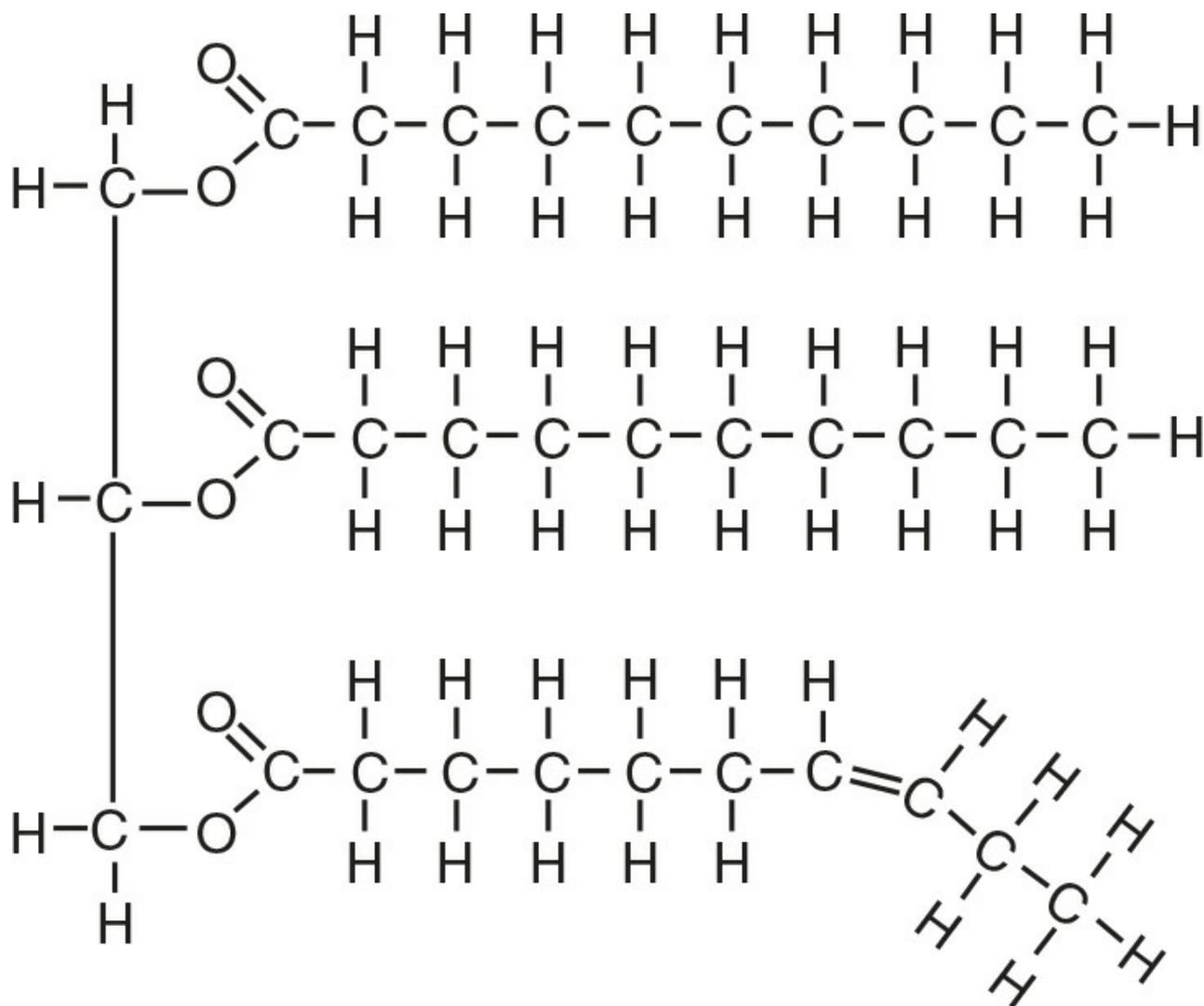


FIGURA 37.3 ■ Estrutura dos triglicerídeos.

Fosfolipídeos

Os fosfolipídeos, assim como os triglicerídeos, contêm uma base de glicerol; nos fosfolipídeos, por dois ácidos graxos e o terceiro grupo hidroxila está ligado a um amino álcool como a colina, serina ou etanolamina por uma ligação fosfodiéster (Fig. 37.4). Fosfolipídeos são, desse modo, moléculas anfipáticas, apresentando tanto domínios hidrofílicos (grupo fosfato) como hidrofóbicos (ácidos graxos). Esta propriedade é responsável pela capacidade que os fosfolipídeos têm de solubilizar outros lipídeos e de se localizar nas superfícies de moléculas lipoproteicas e na bicamada lipídica da membrana celular.

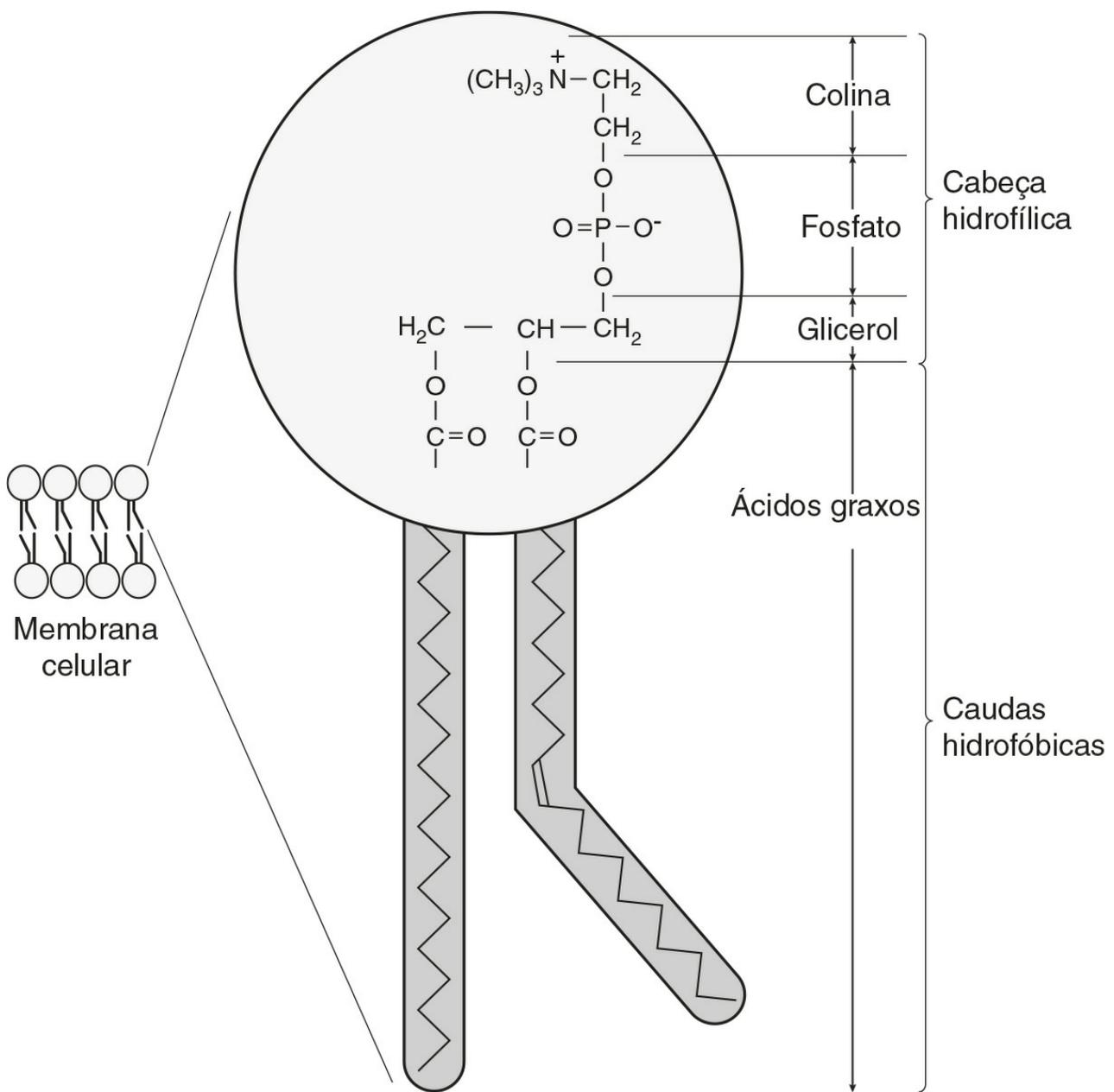
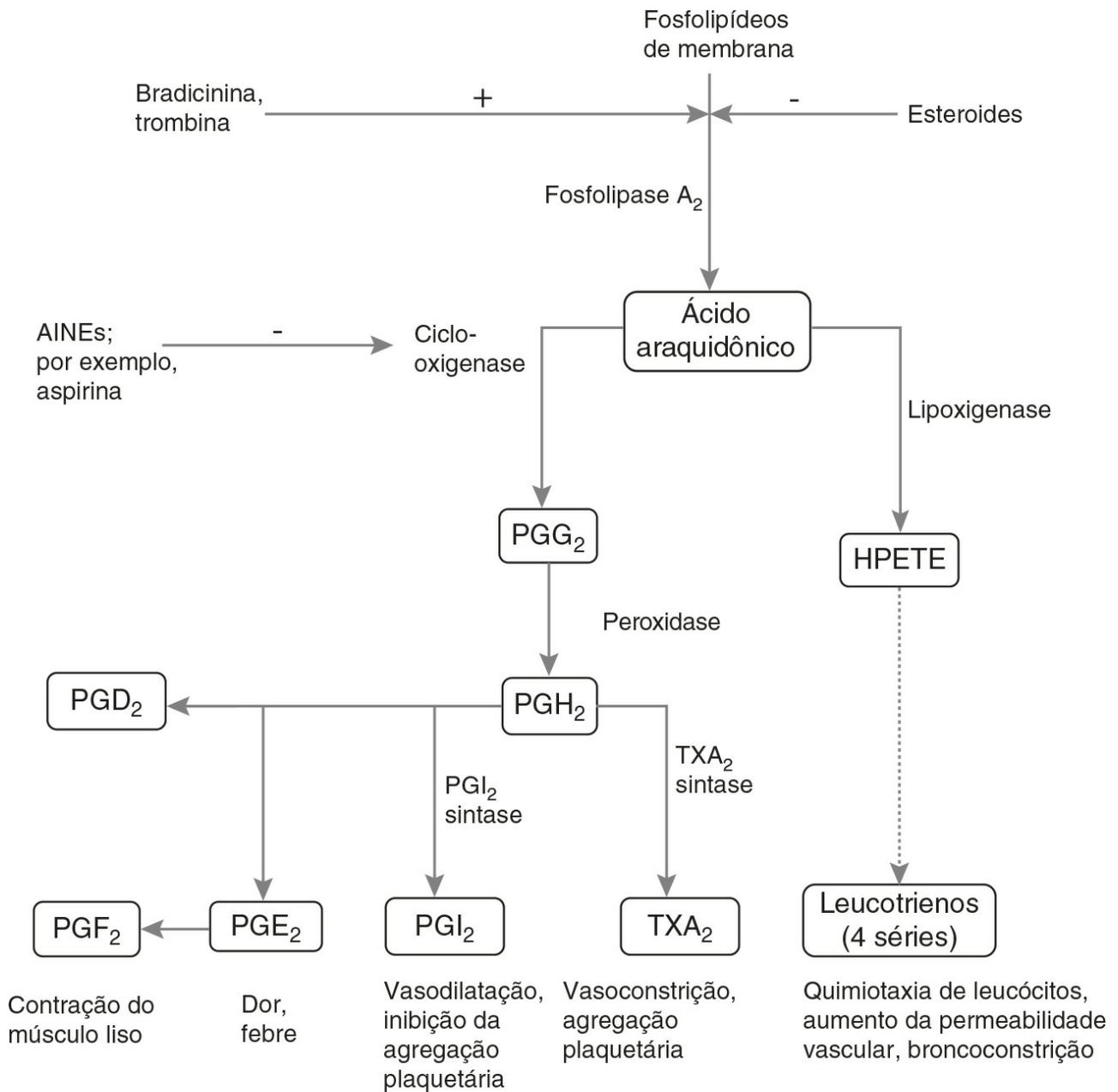


FIGURA 37.4 ■ Estrutura dos fosfolipídeos.

Eicosanoides

O grupo destes compostos recebe este nome a partir do nome sistemático dos ácidos graxos C_{20} (eicosa-), dos quais eles são derivados. Este grupo inclui prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. Eles foram assim denominados, pois foram encontrados na próstata, plaquetas (tromboxanos) e células brancas (leucócitos), respectivamente. Apresentam efeitos importantes na resposta imune, na função reprodutiva (incluindo a indução do trabalho de parto), no metabolismo de colesterol, na função dos músculos lisos (causando vasoconstrição ou dilatação), na agregação plaquetária e na trombose.

As prostaglandinas contêm um anel de ciclopentano substituível. Tromboxanos são eicosanoides oxigenados intimamente relacionados com as prostaglandinas. O passo limitante na síntese de ambos (Fig. 37.5) é a liberação de ácidos graxos a partir dos fosfolipídeos, reação mediada pela fosfolipase A_2 . O principal precursor das prostaglandinas é o ácido araquidônico ($\text{C}_{20:4}$, ácido eicosatetraenoico). Os dois primeiros passos de sua síntese são catalisados pela prostaglandina endoperóxido sintase, que tem tanto atividade de cicloxigenase como de peroxidase. Os principais produtos derivados da atividade desta enzima são a prostaglandina G_2 (PGG_2) e a prostaglandina H_2 (PGH_2). Ambas são prostaglandinas da série 2 e contêm duas duplas ligações entre carbonos. A prostaglandina H_2 é convertida em tromboxano A_2 (TXA_2) nas plaquetas e em prostaciclina (PGI_2) na parede arterial. O ácido araquidônico também serve como substrato para várias lipoxigenases, as quais originam os leucotrienos, que são mediadores inflamatórios e potentes indutores da contração muscular. Os ácidos eicosatrienoico ($20:3$) e eicosapentaenoico ($20:5$) são precursores alternativos para a síntese de prostaglandinas. Estes últimos originam prostaglandinas de série 3 e leucotrienos da série 5.



Legenda

PGD₂, E₂, F₂, G₂, H₂ – Prostaglandinas D₂, E₂, F₂, G₂, H₂

PGI₂ – Prostaciclina

TXA₂ – Tromboxano A₂

HPETE – Ácido hidroperoxieicosatetraenoico

NSAIDs – anti-inflamatórios não esteroidais

FIGURA 37.5 ■ Esquema da síntese de eicosanóides.

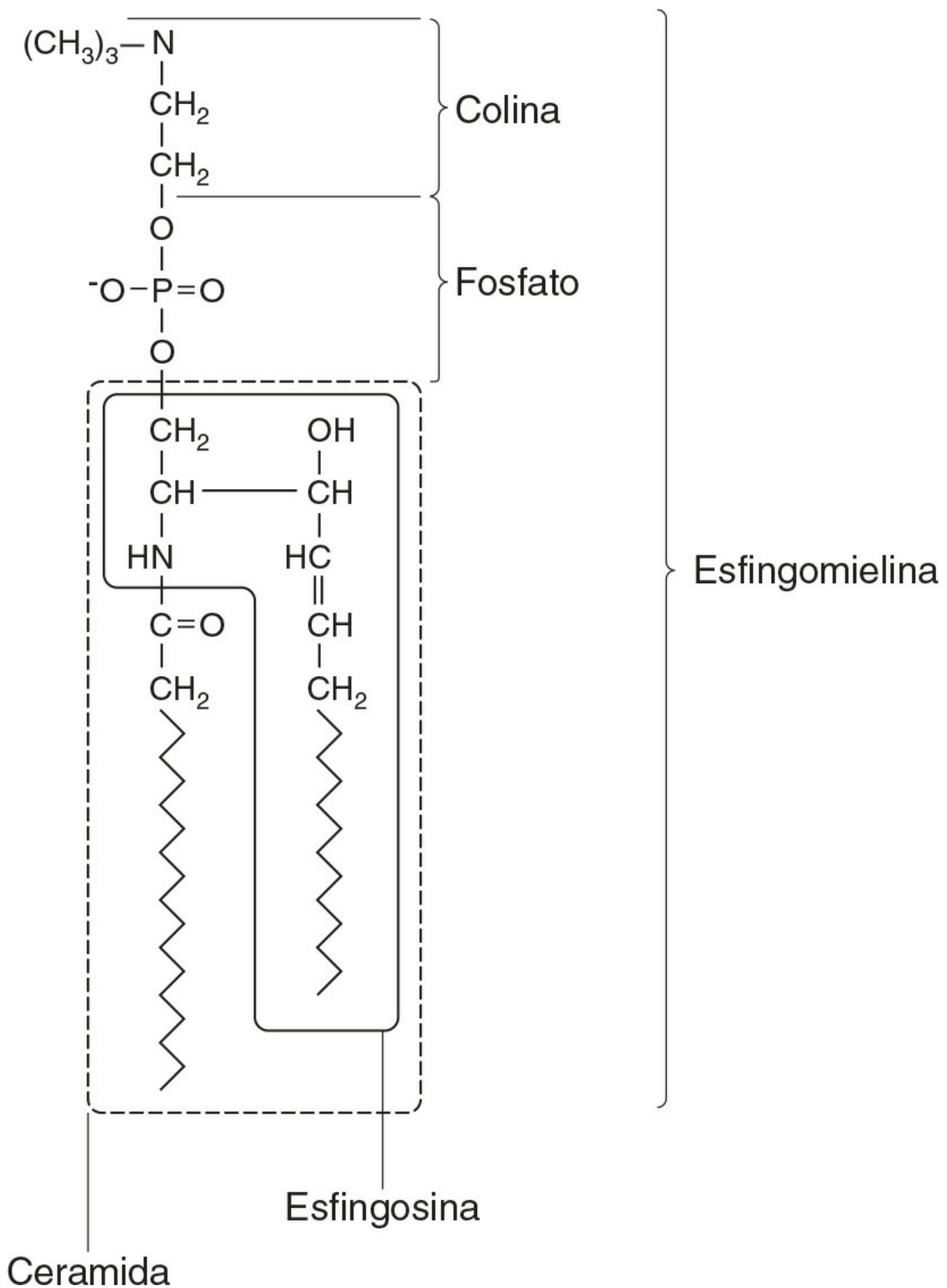


FIGURA 37.6 ■ Estrutura dos esfingolipídeos.

O desequilíbrio dos eicosanóides é importante na aterosclerose, visto que muitos fatores de risco para essa condição, tais como tabagismo, hipertensão e diabetes melito, estão associados às alterações na produção de eicosanóides.

A aspirina inibe a cicloxigenase, reduzindo assim a síntese de prostaglandinas, especialmente o TXA_2 plaquetário. Esta é a razão para o uso de aspirina na profilaxia da doença vascular aterosclerótica. Os esteróides inibem diretamente a liberação do ácido araquidônico a partir dos fosfolipídeos da membrana.

Esfingolípídeos

A base de sustentação dos esfingolípídeos é a esfingosina ou uma base similar de cadeia longa. Os esfingolípídeos variam quanto ao comprimento da cadeia de C_{14} a C_{20} . A esfingosina, por si só, contém 18 átomos de carbono e é formada pela condensação da palmitoil CoA ($C_{16:0}$) com a serina. Outra cadeia de ácido graxo é unida à esfingosina por um grupamento amido formando a ceramida. Ceramidas contêm um grupamento hidroxila livre que possibilita reagir com outros componentes. Se este tiver um grupo fosfato, o produto resultante será um tipo de fosfolípídeo denominado esfingofosfolípídeo, também chamado de esfingomielina (Fig. 37.6), que consiste em componentes essenciais das células nervosas. Se um grupo carboidrato for anexado à ceramida, são formados glicosfingolípídeos (ou simplesmente glicolípídeos). Estes incluem cerebrosídeos, sulfatídeos, globosídeos e gangliosídeos. Glicosídeos de ceramida são referidos como cerebrosídeos: eles estão presentes em concentrações relativamente altas no cérebro. Muitos glicosfingolípídeos contêm oligossacarídeos; aqueles que contêm mais de uma molécula de ácido siálico são referidos como gangliosídeos.

Lípídeos nucleares

O núcleo é uma organela altamente estruturada. Por muito tempo, acreditou-se que os lipídeos fossem o componente nuclear em menor quantidade, que se originava do citoplasma e apresentava apenas papel estrutural. Atualmente, sabe-se que os lipídeos exercem outras funções, incluindo modulação e sinalização. Enzimas que metabolizam lipídeos têm sido encontradas no núcleo. Os fosfolípídeos são a classe predominante de lipídeos no núcleo e, em menores quantidades, colesterol, ácidos graxos livres, diglicerídeos e esfingolípídeos. O núcleo é revestido pelo envelope nuclear, que compreende uma membrana nuclear externa e uma membrana nuclear interna. O colesterol tem papel estrutural na membrana nuclear externa, que é contínua ao retículo endoplasmático; a membrana nuclear interna é associada à lâmina nuclear e à cromatina e é deficiente em colesterol. As membranas nucleares internas e externas são unidas por poros na membrana nos poros nucleares, que são associados aos complexos de poros nucleares que possibilitam a transferência passiva de moléculas < 50 kDa entre o citoplasma e o núcleo. A passagem de moléculas maiores depende de energia e requer um sinal de localização nuclear. Lipídeos com ácidos graxos de cadeia muito longa são associados ao complexo de poros membranoculares e parecem ser essenciais para a manutenção de sua função.

LIPOPROTEÍNAS

As lipoproteínas são complexos submicroscópicos, macromoleculares de lipídeos (colesterol, triglicerídeos, fosfolípídeos) e proteínas (apolipoproteínas, enzimas), unidos por interações não covalentes. A estrutura básica das lipoproteínas consiste em um núcleo hidrofílico de triglicerídeos e/ou ésteres de colesterol circundado por uma camada de fosfolípídeos anfipáticos, colesterol não esterificado e proteínas (Fig. 37.7). A superfície hidrofílica protege o núcleo hidrofóbico do meio ambiente aquoso. Lipoproteínas diferem em suas concentrações relativas de proteínas e lipídeos e em seus constituintes lipídicos e proteicos (Tabela 37.2). As densidades das lipoproteínas são inversamente relacionadas com seu tamanho. As lipoproteínas podem ser classificadas com base em seu tamanho, em sua densidade ou em sua composição proteica. A nomenclatura das lipoproteínas baseia-se em sua densidade: quilomícrons ($< 0,95$ g/mL); VLDL (0,95 a 1,006 g/mL); lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) (1,006 a 1,019 g/mL); lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (1,019 a 1,063 g/mL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (1,063 a 1,210 g/mL). As classes não são homogêneas; cada uma representa uma sequência de partículas de diferentes tamanhos, densidade e destino e, no caso da V também origem. As características físico-químicas das principais lipoproteínas estão resumidas na Tabela 37.3.

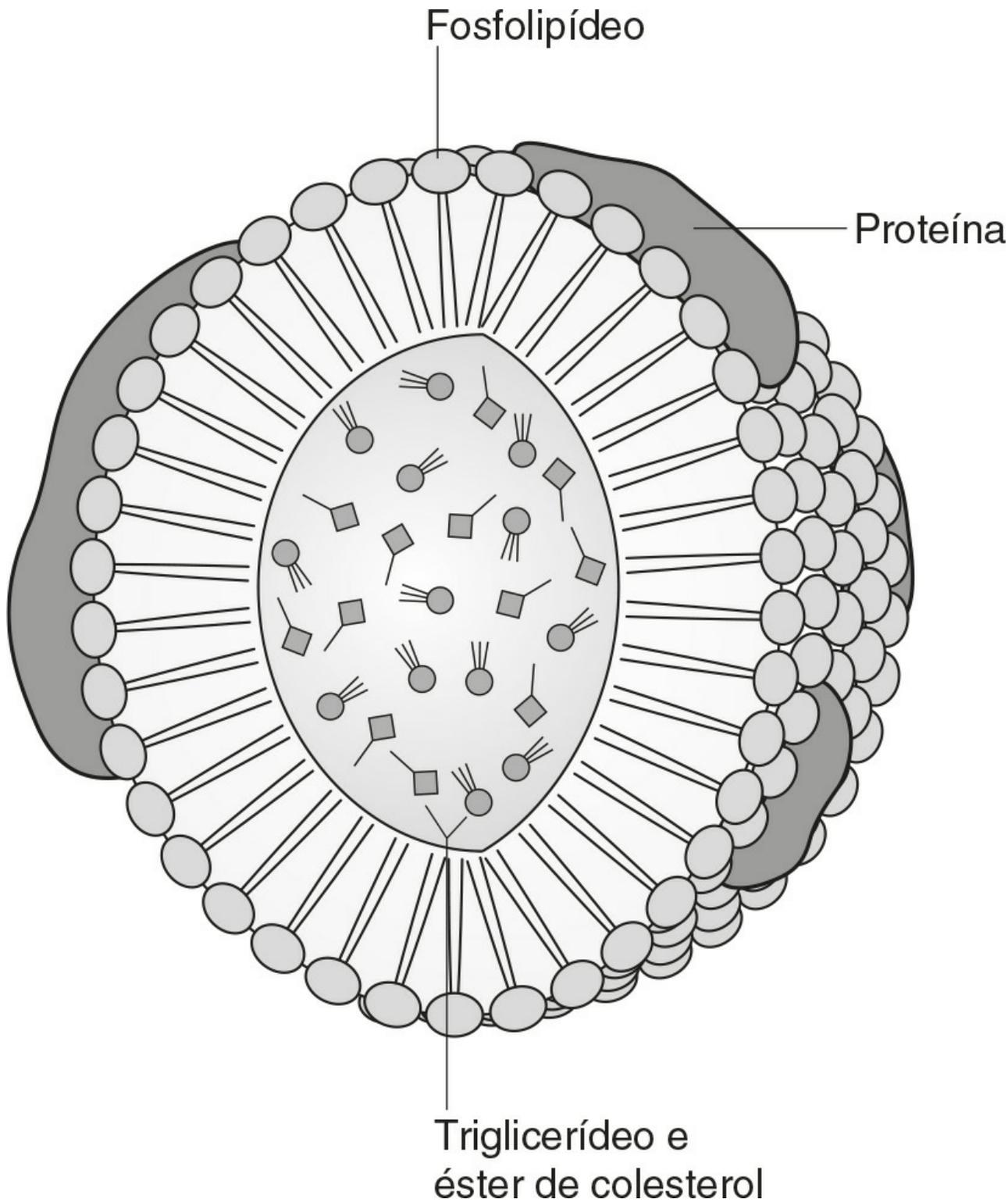


FIGURA 37.7 ■ Estrutura genérica da lipoproteína.

TABELA 37.2 Características e principais funções das apolipoproteínas

Nome	Cromossomo	Aminoácidos	Peso molecular (kDa)	Papel estrutural	Função
A-I	11	243	29	HDL	Ativadora da LCAT
A-II	1	77	17 (dímero)	HDL	Reguladora da LPL, LCAT e cofator da CETP
A-IV	11	396	44	Quilomícrons, HDL	Ativadora da LCAT
A-V	11	366	41	Quilomícrons, VLDL, HDL	Ativadora da LPL, montagem do quilomícron
C-I	19	57	7	Quilomícrons, VLDL, HDL	Ativadora da LCAT
C-II	19	79	9	Quilomícrons, VLDL, HDL	Ativadora da LPL
C-III	11	79	9	VLDL, quilomícrons, HDL	Inibidora da LPL, montagem da VLDL
B-100	2	4536	500	VLDL/IDL/LDL	Ligante do LDL-R
B-48	2	2152	240		Componente estrutural dos quilomícrons

Quilomícrons e partículas remanescentes

D	3	169	33		Transporte de pequenas moléculas lipofílicas
E	19	299	34	Quilomícrons, VLDL, remanescentes	Ligante de LDL-R para os quilomícrons remanescentes, ligante da LRP
M	6	188	26		Transporte de pequenas moléculas lipofílicas
(a)	6	Variável	200-800	Lp(a)	

TABELA 37.3 Características das principais classes de lipoproteínas

Lipoproteína	Densidade hidratada (g/mL)	Diâmetro (nm)	Peso molecular (kDa)	Mobilidade eletroforética	Apolipoproteína principal
Quilomícron	< 0,95	75-1.200	50.000-1.000.000	Origem	B-48
VLDL	0,95-1,006	30-200	10.000-80.000	Pré-β	B-100
IDL	1,006-1,019	25-35	5.000-10.000	Pré-β lenta	B-100
LDL	1,019-1,063	18-25	2.300	bb	B-100
HDL ₂	1,063-1,12	9-13	400	aa	A-I (e A-II)
HDL ₃	1,12-1,21	7-9	200	aa	A-I
Pré-β ₁ HDL	1,21	5-7	70	Pré-β	A-I

As lipoproteínas que contêm a apolipoproteína (apo) B apresentam apenas uma molécula de apo B por partícula de lipoproteína, enquanto múltiplas moléculas de outras apolipoproteínas estão presentes em outras partículas de lipoproteínas.

Quilomícrons

Quilomícrons fazem parte da maior e mais flutuante classe de lipoproteínas. O principal componente proteico é a apo B-48, mas elas também contêm apo A-I, apo A-II e apo A-IV. Após secreção, elas adquirem apo E e apo C a partir do HDL. Quilomícrons são formados no intestino e são o transporte veicular para a gordura proveniente da dieta. As maiores partículas de quilomícrons têm diâmetro acima de 1.000 nm, enquanto as menores (75 a 200 nm) englobam as lipoproteínas que contêm apo B-100. Algumas das menores partículas dos quilomícrons apresentam este tamanho quando são secretadas pelos enterócitos, enquanto outras representam as partículas remanescentes parcialmente delipidadas. O núcleo dos quilomícrons é predominantemente composto por triglicerídeos oriundos da dieta.

Lipoproteínas de densidade muito baixa

Estas são as maiores lipoproteínas que contêm lipídeos produzidos por via endógena. O principal componente proteico do VLDL é a apo B-100, mas elas também contêm apo C-I, apo C-II, apo C-III, apo E e pequenas quantidades de apo A. Assim como os quilomícrons, as VLDL adquirem a maior parte dos seus componentes apo E e apo C do HDL da circulação; o núcleo das VLDL é predominantemente constituído de triglicerídeos. Em contraste com os quilomícrons, os triglicerídeos da VLDL são de origem endógena.

Lipoproteínas de densidade intermediária

Estas partículas são produzidas durante a conversão do VLDL em LDL; suas densidades estão entre estas lipoproteínas (VLDL e HDL). O núcleo das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) contém ésteres de colesterol e triglicerídeos.

Lipoproteínas de baixa densidade

Estas são as lipoproteínas que mais contêm colesterol e representam o produto final do catabolismo de VLDL. O núcleo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) contém principalmente ésteres de colesterol, o componente proteico é a apo B-100.

Lipoproteínas de alta densidade

Estas são as menores e mais densas das lipoproteínas. Elas devem ser subclassificadas com base em seu tamanho, densidade, formato, carga superficial e mobilidade eletroforética, bem como pela sua composição apolipoproteica (Tabela 37.7). Lipoproteínas de alta densidade são geralmente divididas em três subclasses principais. Nascente, discoidal ou pré-β₁HDL compreendem predominantemente apo A-I e fosfolípídeo. É o substrato preferido para a proteína transportadora ABC A1 (ABCA1), que ativamente exporta o colesterol livre a partir das células periféricas e dos macrófagos. HDL₃ é formada a partir da pré-β₁HDL pela aquisição de colesterol livre. É o substrato preferido para a lecitina-colesterol aciltransferase

(LCAT), que esterifica o colesterol livre, aumentando o tamanho da partícula e, assim, possibilitando o acúmulo de mais colesterol livre, produzindo a HDL2, que é maior e mais rica em colesterol.

Partículas de lipoproteínas de alta densidade podem conter apenas a apo A-I (LpA-I), ambas apo A-I e apo A-II (LpA-I/LpA-II) ou apenas a apo A-II (LpA-II). A LpA-I predomina na HDL2, enquanto a LpA-I/LpA-II predomina na HDL3. LpA-II representa uma pequena porção de ambas, HDL2 e HDL3.

Lipoproteína(a)

A lipoproteína(a) (Lp(a)) consiste na LDL com uma apo B-100 ligada por uma ponte dissulfeto conjugada a uma apolipoproteína(a) (apo[a]). Acredita-se que esta seja construída no meio extracelular, tanto na circulação como na superfície dos hepatócitos.

A concentração plasmática da Lp(a) é geneticamente determinada e inversamente relacionada com o comprimento da apo(a); assim, quanto maior o comprimento da cadeia, menor a concentração. Estudos epidemiológicos sugerem que a elevada concentração de Lp(a) é um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV), particularmente em indivíduos com hipercolesterolemia familiar.

Lipoproteína X

A lipoproteína X é encontrada no plasma de indivíduos com colestase ou com deficiência familiar de lecitina-colesterol aciltransferase. É composta de fosfolípidos, colesterol livre e proteínas; a principal proteína é a albumina, mas pequenas quantidades de apo C e apo D também estão presentes. Diferentemente de todas as outras lipoproteínas, ela migra em direção ao cátodo na eletroforese em gel de agarose.

APOLIPOPROTEÍNAS

As apolipoproteínas são anfipáticas, suas regiões hidrofóbicas interagem com os lipídeos na partícula lipoproteica, enquanto suas regiões hidrofílicas possibilitam a interação com o meio ambiente aquoso. Elas apresentam três funções: fornecem o elemento estrutural às partículas lipoproteicas, agem como ligantes para receptores específicos e também como ativadoras ou inibidoras de enzimas específicas que estão envolvidas no metabolismo lipoproteico.

Com base em sua mobilidade eletroforética, HDL e LDL foram originalmente referidas como α - e β - lipoproteínas. A nomenclatura de suas apolipoproteínas correspondentes se originou desta, sendo a apo A a apolipoproteína derivada da HDL (α -lipoproteína) e a apo B, a apolipoproteína derivada do LDL (β -lipoproteína).

Apolipoproteína A

Apolipoproteína A-I

A apolipoproteína A-I (apo A-I) (peso molecular 29 kDa) é a principal proteína da HDL, constituindo 70 a 80% desta proteína. É primariamente sintetizada no fígado e intestino delgado. Em adição ao seu papel estrutural na HDL, ela também ativa a lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT). O transporte reverso do colesterol depende da habilidade da apo A-I em promover o efluxo celular de colesterol, em se ligar aos lipídeos, ativar a LCAT e, na HDL madura, interagir com proteínas transferidoras de lipídeos e receptores específicos. O gene para a apo A-I (*APOA1*) é parte de um *cluster* de genes do braço longo do cromossomo 11 que inclui *APOC3*, *APOA4* e *APOA5*.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que as concentrações plasmáticas de apo A-I, como aquelas de colesterol HDL (HDL-C), são inversamente relacionadas com o risco cardiovascular.

Apolipoproteína A-II

A apolipoproteína A-II (apo A-II) (peso molecular 17 kDa, como um homodímero) também é sintetizada no fígado e, em menores proporções, no intestino delgado. Corresponde a 20% da lipoproteína HDL. Algumas HDL contêm apo A-I e apo A-II, enquanto algumas HDL contêm apenas apo A-I. Uma pequena quantidade de apo A-II plasmática é associada aos quilomícrons e ao VLDL. A apo A-II regula a atividade da lipoproteína lipase (LPL) e é um cofator para a LCAT e para a proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Semelhante à apo A-I, ela aparenta ser inversamente relacionada com o risco de doença coronária. Ela provavelmente desenvolve papel no remodelamento da HDL, possivelmente por um efeito na reatividade da HDL nas proteínas transferidoras de lipídeos, enzimas e receptores, incluindo o receptor *scavenger* B1 (SRB1) (p. 739).

Apolipoproteína A-IV

A Apolipoproteína A-IV (apo A-IV) (peso molecular 44 kDa) é sintetizada apenas no intestino delgado. É sugerido que ela desempenhe papel no transporte intestinal de lipídeos, aumentando o tempo de permanência das partículas de quilomícrons nascentes, possibilitando grande expansão de seus núcleos e, conseqüentemente, sua capacidade de transportar triglicerídeos. A maior parte da apo A-IV plasmática está em sua forma livre. Uma pequena quantidade está associada à HDL e aos quilomícrons. *In vitro*, apo A-IV ativa a LCAT, embora não tão efetivamente como a apo A-I. Ela também pode ser necessária para a ativação máxima da LPL pela apo C-II. Superexpressão do gene *APOA4* em camundongos resultou em aumento das concentrações plasmáticas dos colesteróis total e HDL, bem como de triglicerídeos; apesar disso, ela protege contra aterosclerose induzida pela dieta. Em humanos, a deficiência de apo A-IV tem sido reportada em pacientes com deficiência de apo A-I e apo C-III, o que pode ser responsável pela má absorção vista nos indivíduos afetados.

Apolipoproteína A-V

O gene *APOA5* é expresso no fígado e a apolipoproteína A-V (apo A-V), em contraste com outras lipoproteínas, está presente em concentrações muito baixas no plasma (aproximadamente 5 nmol/L). É primariamente encontrada na HDL. Apo A-V afeta os triglicerídeos plasmáticos através de efeito na lipólise das lipoproteínas ricas em lipídeo, possivelmente por se ligar a lipoproteína, proteoglicanos endoteliais e LPL, estabilizando assim a maquinaria lipolítica. Embora as concentrações plasmáticas de apo A-V mostrem pequena correlação com a concentração de triglicerídeos plasmáticos ou com a prevalência de doença cardiovascular, estudos genéticos têm demonstrado que polimorfismos no gene *APOA5* são fortemente determinantes para ambas as condições. Variantes genéticas têm sido identificadas em humanos, tanto em associação às altas quanto às baixas concentrações plasmáticas de triglicerídeos. A deficiência leva à atividade reduzida da LPL e à dislipidemia do tipo V (p. 746).

Apolipoproteína B

Esta lipoproteína existe sob duas formas: apolipoproteína B-100 (apo B-100), sintetizada no fígado, que é a proteína estrutural da HDL, IDL e LDL; e apo B-48, sintetizada no intestino e incorporada aos quilomícrons. Ambas as moléculas apo B permanecem com a partícula da lipoproteína nas quais elas são secretadas durante toda a vida útil da partícula, diferentemente das outras apolipoproteínas, que prontamente se transformam em diferentes classes de lipoproteínas. O aumento das concentrações plasmáticas das lipoproteínas que contêm apo B confere maior risco de desenvolvimento de ateroma. Ambas as formas de apo B são codificadas pelo gene *APOB*; uma alteração pós-transcricional do RNAm leva à produção intestinal de apo B-48.

Apolipoproteína B-100

A apolipoproteína B-100 (apo B-100) (peso molecular 500 kDa) é necessária para a montagem e secreção da VLDL. Ela contém muitas áreas hidrofóbicas que funcionam como domínios que se ligam fortemente aos lipídeos. Ela também dispõe de muitos domínios que podem funcionar como sítios de ligação para moléculas semelhantes à heparina e formam a base para algumas interações de superfície celular das lipoproteínas que contêm a apo B. Além disso, a apo B-100 contém um domínio de ligação para o receptor de LDL (aminoácidos 3.100-3.400), que possibilita a captação específica da LDL pelo seu receptor.

Apolipoproteína B-48

A apolipoproteína B-48 é formada por 48% da porção aminoterminal da apo B-100 (apo B-48) (peso molecular 240 kDa). Esta apolipoproteína é produzida a partir do gene *APOB* no intestino devido a um processo de edição do RNAm; o complexo enzimático 1 de edição do RNAm do *APOB*, a citidina deaminase, se liga e interage com a molécula de citosina na base 6666 do RNAm para formar uma uracila. O complexo enzimático de edição é encontrado apenas nas células epiteliais intestinais. Sua ação resulta na conversão do trio de bases CAA da glutamina 2.153 em um códon de parada, o UAA. Assim, a síntese proteica é precocemente encerrada no aminoácido 2.152 e, como resultado, a apo B-48 não contém o domínio de ligação para o receptor de LDL que está presente na apo B-100.

Apolipoproteína C

Há três apolipoproteínas C e todas são sintetizadas no fígado. No plasma, elas se transferem entre lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons, VLDL e suas remanescentes) e HDL.

Apolipoproteína C-I

A apolipoproteína C-I (apo C-I) (peso molecular 7 kDa) forma o menor componente da VLDL, IDL e HDL; ela age como ativadora da LCAT.

Apolipoproteína C-II

A apolipoproteína C-II (apo C-II) (peso molecular 9 kDa) é um componente do quilomícron e da VLDL, nos quais age como uma ativadora da LPL. Apo C-II é também encontrada em IDL e HDL.

Apolipoproteína C-III

A apolipoproteína C-III (apo C-III) (peso molecular 9 kDa) é sintetizada primeiramente no fígado e, em menor quantidade, no intestino. Ela forma o principal componente estrutural da VLDL, mas também está presente nos quilomícrons e HDL. Ela age como um inibidor da LPL, e recentemente foi mostrado que funciona como promotora da montagem e da secreção hepática de VLDL. Apo C-III também inibe a captação hepática dos quilomícrons, das partículas remanescentes da VLDL, possivelmente por impedir a interação da apo E com essas partículas no receptor hepático. Elevadas concentrações plasmáticas de apo C-III são associadas a elevadas concentrações plasmáticas de triglicerídeos.

Mutações nulas têm sido relatadas como associadas às baixas concentrações plasmáticas de triglicerídeos e LDL e elevadas concentrações de HDL. No entanto, o gene *APOC3* é muito próximo do gene *APOA1*, e ambos estão alterados em algumas formas de deficiência da apo A1, o que causa reduzidas concentrações plasmáticas de HDL e triglicerídeos.

Apolipoproteína D

A apolipoproteína D (apo D) (peso molecular 33 kDa) é uma glicoproteína associada a uma lipoproteína, que forma o componente secundário da HDL, VLDL, IDL e LDL. Ela transporta pequenos ligantes hidrofóbicos, incluindo esteróis e colesterol. Apo D é associada à atividade aumentada da lipoproteína lipase e mutações sem sentido causam elevação nos triglicerídeos. As concentrações de apo D no hipocampo e no fluido cerebrospinal (CSF) dos pacientes com doença de Alzheimer estão elevadas.

Apolipoproteína E

A apolipoproteína E (apo E) é uma glicoproteína constituída por 299 aminoácidos (peso molecular 34 kDa), sintetizada pelo fígado e encontrada em todas as classes de lipoproteínas, com exceção da LDL. É envolvida no controle dos quilomícrons e na remoção das VLDL remanescentes da circulação. Também apresenta propriedades antioxidante e controla o efluxo de colesterol das células, juntamente com a apo A-I. A apo E é uma proteína polimórfica: três isoformas comuns podem ocorrer, podendo ser separadas por focalização isoelétrica, e são denominadas apo E2, apo E3 e apo E4. A Apo E2 difere da apo E3 por apenas um aminoácido: a cisteína é substituída por arginina no resíduo 158. Apo E4 também difere da apo E3 por apenas um único aminoácido: a arginina é substituída por cisteína no resíduo 112. O fenótipo apo E3/E3 é o mais comum, compreendendo 50 a 70% da população, enquanto o fenótipo apo E2/E2 é o menos comum, ocorrendo em aproximadamente 1% da população.

A isoforma apo E3 é associada ao metabolismo normal de quilomícrons e VLDL. A isoforma E2 não funciona como um ligante efetivo para a captação mediada por receptores das partículas remanescentes, e menos de 2% da apo E3 normal se liga ao receptor de LDL. Como resultado, as lipoproteínas remanescentes tendem a se acumular no plasma de indivíduos homocigotos para apo E2/E2. A isoforma E4 está mais a elevadas concentrações de colesterol LDL do que a E3. Os homocigotos para apo E4 também apresentam aumento do risco para a doença de Alzheimer. A síntese de apo E aumenta para auxiliar no reparo celular em resposta a lesão ou estresse celular. Apo E4 é mais suscetível à clivagem proteolítica do que as lipoproteínas E2 ou E3. Isso resulta no acúmulo de fragmentos celulares que causam alterações no citoesqueleto e na formação de emaranhados neurofibrilares.

Apolipoproteína M

A apolipoproteína M (apo M) (peso molecular 26 kDa) cumpre o critério de ser uma apolipoproteína e não é observada em sua forma livre no plasma, mas sim predominantemente associada à HDL. Semelhante à apo D, é um membro da família das proteínas lipocalinas, que contém um domínio de ligação para pequenos ligantes lipofílicos, e pode, portanto, desempenhar papel no transporte de pequenas moléculas lipídicas. Embora a apo M seja encontrada associada a apenas 5% das partículas

de HDL, potencializando os efeitos antioxidantes da HDL, sua concentração se correlaciona positivamente com a concentração de colesterol, sugerindo que esta possa desempenhar algum papel no metabolismo do colesterol.

Apolipoproteína(a)

Esta apolipoproteína (apo(a)) é uma grande proteína glicada de tamanho variado (peso molecular 200 a 800 kDa). Ela contém múltiplas torções em sua cadeia polipeptídica, denominadas *kringles*. Apo(a) é um homólogo do plasminogênio; ela contém uma única cópia do plasminogênio *kringle 5*, múltiplas cópias do plasminogênio *kringle 4* e um domínio de protease inativo. *Kringle 4* apresenta grande variação no número de repetições na molécula apo(a). Em uma subpopulação de partículas LDL, a apo(a) forma pontes dissulfeto com a apo B-100 para formar uma classe distinta de lipoproteínas denominadas lipoproteína(a) (Lp[a]) (p. 727). A função da apo(a) não é conhecida. Ela tem forte homologia com o plasminogênio e pode interferir na fibrinólise.

ABSORÇÃO DE COLESTEROL

O colesterol (tanto de origem alimentar como biliar) é absorvido no jejuno superior facilitado por uma proteína transportadora específica, a Nieman-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Esta tem 50% de homologia com o produto do gene *NPC1*, a proteína da doença de Niemann-Pick C1, que é envolvida no tráfico intracelular de colesterol. A proteína Niemann-Pick C1-like 1 transporta esteróis de plantas, assim como colesterol.

Nos enterócitos do intestino delgado, o colesterol alimentar é liberado pela ação dos lisossomos e seletivamente esterificado pela acil-CoA colesterol aciltransferase 2 (ACAT2) antes da incorporação aos quilomícrons. Qualquer excesso livre de colesterol nos enterócitos, juntamente com qualquer esteroide de planta absorvido, é excretado de volta no lúmen intestinal. A excreção apical de colesterol e outros esteróis de volta ao lúmen intestinal é função de dois hemitransportadores da família de proteínas transportadoras ABC, ABCG5 e ABCG8. Estas também são responsáveis pela excreção de colesterol e outros esteróis na bile pelos hepatócitos. A expressão de *ABCG5* e *ABCG8* nos hepatócitos e enterócitos está sob controle do receptor hepático X e é induzida pela alimentação com colesterol.

A absorção de colesterol reflete o desequilíbrio entre o movimento de colesterol através da borda em escova dos enterócitos e sua excreção por estes no lúmen intestinal. Nos indivíduos normais, a taxa de absorção de colesterol se correlaciona com as concentrações plasmáticas de esteroide. A taxa de absorção de colesterol é um preditor dos benefícios do tratamento com estatina e resposta ao ezetimibe (um inibidor seletivo da NPC1L1). Aqueles com elevadas taxas de absorção de colesterol apresentam benefícios da redução de doenças cardiovasculares pela estatina e aumento na redução de colesterol com o ezetimibe.

β -sitosterolemia, também conhecida como fitosterolemia, é uma disfunção autossômica recessiva causada por mutações nos genes *ABCG5* ou *ABCG8*, nas quais há aumento da absorção alimentar de esteróis que não o colesterol e, conseqüentemente, aumento da concentração (30 a 100 vezes) desses esteróis no sangue. Uma dieta ocidental “normal” contém quantidades similares (200 a 500 mg/dia) de colesterol e de outros esteróis (principalmente de plantas, mas também alguns esteróis de peixe). Aproximadamente 55% do colesterol costuma ser absorvido, mas isso geralmente ocorre em menos de 1% dos demais esteróis. Na ausência de um heterodímero *ABCG5/8* funcional, os indivíduos absorvem colesterol e os demais esteróis dos enterócitos em excesso, visto que esses transportadores geralmente excretam alguma parte do colesterol e quase todos os demais esteróis voltam ao lúmen intestinal. Eles também falham em excretar o colesterol e os demais esteróis na bile. Esses esteróis se depositam em vários locais no organismo, causando xantomas tendinosos e aterosclerose prematura. Os achados clínicos também incluem artrite e episódios hemolíticos. O tratamento envolve uma dieta reduzida em esteróis. O ezetimibe também é efetivo em inibir a absorção de esteróis via NPC1L1.

DIGESTÃO DE TRIGLICERÍDEOS

A digestão de gordura (triglicerídeos) começa no estômago, onde as lipases linguais e gástricas hidrolisam 25 a 30% dos triglicerídeos ingeridos em diglicerídeos e ácidos graxos livres. No duodeno, os lipídeos parcialmente digeridos se misturam à bile e às secreções pancreáticas. Estas últimas contêm uma mistura de enzimas, incluindo a carboxil-éster lipase e a lipase pancreática, que são capazes de hidrolisar os lipídeos alimentares a monoglicerídeos, ácidos graxos livres, glicerol e colesterol. Os ácidos biliares servem para solubilizar os lipídeos, resultando na formação de micelas, o conteúdo que é absorvido pelos enterócitos. A absorção dos monoglicerídeos ocorre por difusão passiva. Nos enterócitos, os triglicerídeos são resintetizados a partir de ácidos graxos livres e monoglicerídeos ou glicerol.

METABOLISMO DOS ÁCIDOS BILIARES

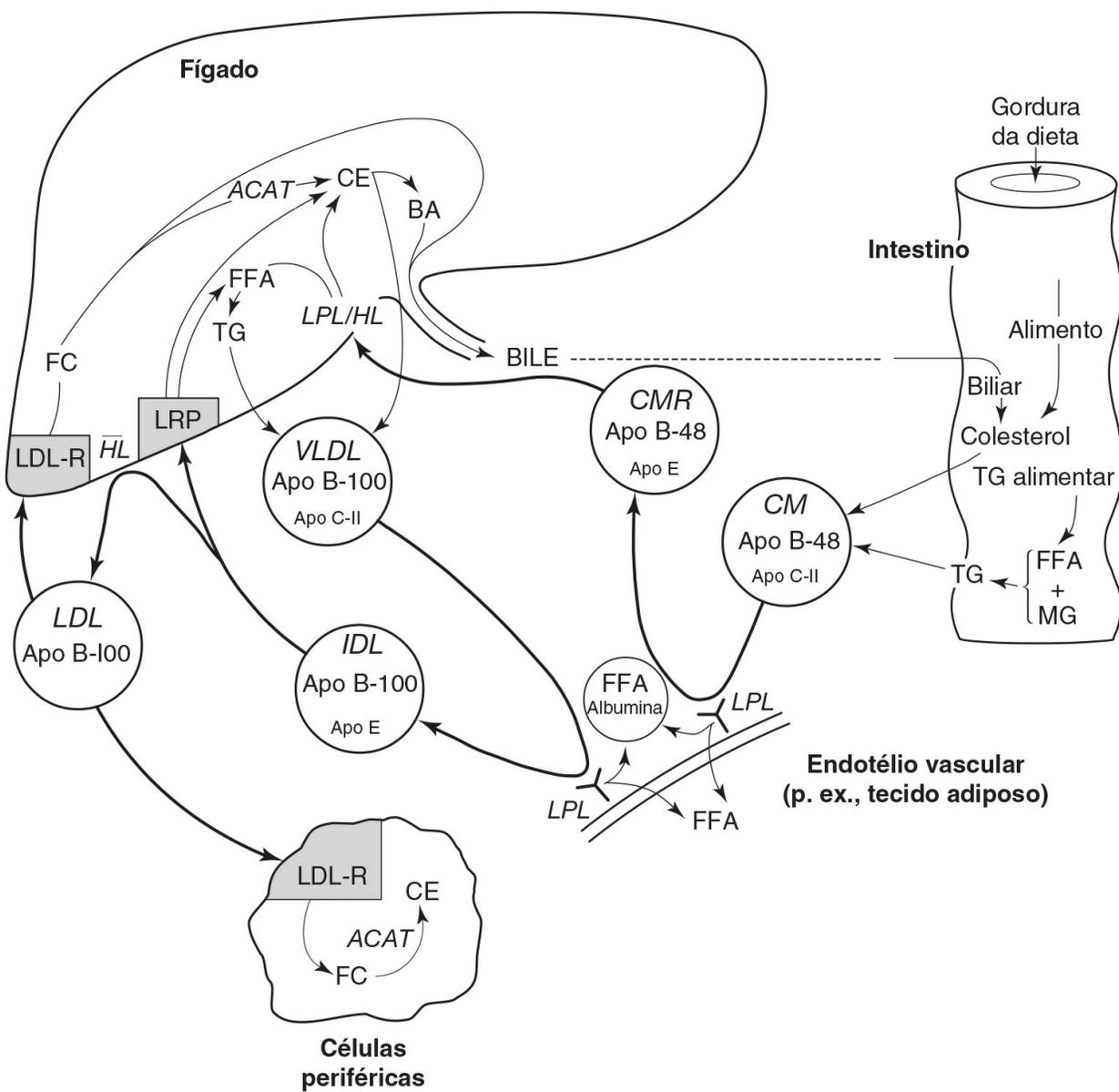
Aproximadamente 500 mg de colesterol é convertido, no fígado, a ácidos biliares todos os dias. Isso repõe os ácidos biliares perdidos nas fezes e representa aproximadamente 5% do *pool* de ácidos biliares, sendo a circulação êntero-hepática 95% eficiente. A síntese e a secreção dos ácidos biliares, juntamente com a secreção hepática de colesterol na bile, representam a maior via de eliminação de colesterol do organismo. A síntese de todos os complementos dos ácidos biliares a partir do colesterol requer 17 passos enzimáticos. Isso ocorre por meio de controle por retroalimentação negativa: acúmulo de ácidos biliares leva à redução da atividade de enzimas-chave como a 7-alfa-hidroxilase e a esterol 12-alfa-hidroxilase. Os produtos da via sintética de ácidos biliares são os ácidos biliares primários, ácido cólico e ácido quenodesoxicólico. No intestino, esses ácidos biliares primários são convertidos em ácidos biliares secundários e terciários pela ação de bactérias anaeróbicas. Os ácidos biliares presentes na bile são uma mistura de ácidos primários, secundários e terciários, sendo os últimos consequência da circulação êntero-hepática.

Uma variedade de defeitos enzimáticos na via sintética dos ácidos biliares tem sido descrita; em geral, quanto mais precoce na via, mais precocemente os problemas clínicos começam a se manifestar e maior a gravidade desses problemas. Uma dessas disfunções, decorrente da atividade defeituosa da enzima 27-hidroxilase, é a xantomatose cerebrotendinosa (CTX). Nesta condição, o colesterol e seu derivado reduzido 5α , o colestanol, se acumulam no sangue e nos tecidos. Como resultado desse acúmulo, indivíduos afetados desenvolvem xantomas tendinosos como aqueles encontrados na hipercolesterolemia familiar. Na CTX, no entanto, esses esteróis também se acumulam na bainha de mielina, levando à disfunção neurológica progressiva.

Os ácidos biliares agem para solubilizar a gordura durante a absorção intestinal, mas eles também apresentam ação solubilizante na bile. Se as proporções de ácidos biliares, colesterol e fosfolípidos na bile estão desequilibradas, há aumento do risco de formação de cálculos biliares.

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

O metabolismo das lipoproteínas está resumido na [Figura 37.8](#).



ACAT – acetilcoenzima A colesterol transferase	HL – lipase hepática
BA – ácidos biliares	IDL – lipoproteína de densidade intermediária
CE – éster de colesterol	LDL – lipoproteína de baixa densidade
CM – quilomícrons	LDL-R – receptor de LDL
CMR – quilomícrons remanescentes	LPL – lipoproteína lipase
FC – colesterol livre	LRP – proteína relacionada com receptor de LDL
FFA – ácidos graxos livres	MG – monoglicerídeo
HDL – lipoproteína de alta densidade	TG – triglicerídeo
	VLDL – lipoproteína de densidade muito baixa

FIGURA 37.8 ■ Esquema do metabolismo das lipoproteínas que contêm apo B.

Montagem de lipoproteínas que contêm a apolipoproteína B

A montagem das lipoproteínas que contêm apo B requer a síntese coordenada de apo B e lipídeos. Primeiramente, a apo B tem um lipídeo adicionado pela proteína microsomal de transferência de triglicerídeos (MTP) enquanto ela é sintetizada no retículo endoplasmático, para formar uma partícula de lipoproteína nascente. Demais triglicerídeos podem ser adicionados, formando a VLDL2. No próximo passo, a VLDL2 é exportada do retículo endoplasmático por um complexo de proteínas associadas à membrana denominada (COPII) e uma GTPase (sar1b). As vesículas sar1/COPII resultantes então se fundem com o complexo de Golgi. Apo A-IV, apo C-III e apo A-I são adicionadas à superfície da lipoproteína. Quando há grandes quantidades de ácidos graxos livres e triglicerídeos, a fosfolipase D1 e a quinase regulada por sinais extracelulares 2 (ERK2) aumentam a formação de gotículas lipídicas que levam lipídeos ao complexo de Golgi e promovem a adição de mais lipídeos a VLDL2, que é então convertida em VLDL1.

Em indivíduos saudáveis, a maior parte das partículas de VLDL consiste em VLDL2 pequenas e relativamente pobres em triglicerídeos. Em condições como a resistência à insulina e diabetes tipo 2, há aumento da produção de VLDL1, que são

grandes e ricas em triglicerídeos, que, por sua vez, geram remanescentes aterogênicos, pequenas partículas densas de LDL e partículas HDL ricas em triglicerídeos que são mais prontamente catabolizadas, levando às baixas concentrações circulantes de HDL.

A apolipoproteína B é constitutivamente sintetizada, mas a taxa de produção de lipoproteínas que contêm a apo B é relacionada com a disponibilidade de ácidos graxos para a síntese de triglicerídeos. Quando existe um suprimento abundante de ácidos graxos, a maior parte da apo B sintetizada é incorporada às lipoproteínas; no entanto, quando o suprimento de ácidos graxos é baixo, a apo B é degradada no meio intracelular.

Uma vez que as partículas de lipoproteínas estejam completamente formadas, elas são transferidas para a superfície celular para que possam ser secretadas. Partículas de lipoproteínas de densidade muito baixa (200 nm) e quilomícrons (1.000 nm) são grandes para o contexto do transporte clássico por vesículas (intervalo 50 a 80 nm). O transporte intracelular de quilomícrons e de algumas partículas VLDL baseia-se nas vesículas sar1/COPII. Defeitos no gene *SARA2* que codifica para sar1 resultam na doença de retenção de quilomícrons, na qual há inabilidade em secretar partículas de quilomícron. A Apo B-48 está ausente na circulação, mas lipoproteínas que contêm apo B-100 ainda estão presentes, embora em quantidades reduzidas e, de modo parecido com sar1, também estão envolvidas nos estágios tardios da via da VLDL. A VLDL recém-sintetizada não é necessariamente secretada pela célula e pode sofrer degradação imediata. Sortilinas (p. 741) são atualmente reconhecidas por estarem envolvidas tanto na degradação celular de lipoproteínas recém-sintetizadas como em sua exportação para a circulação.

Via exógena

Os enterócitos absorvem o colesterol e os triglicerídeos dietéticos do intestino sob a forma de colesterol livre, ácidos graxos e monoglicerídeos. Após reesterificação, ésteres de colesterol e triglicerídeos (que contêm ácidos graxos com comprimento de cadeia C₁₄ ou maiores) são incorporados aos núcleos das partículas de quilomícron. Os enterócitos sintetizam apo B-48 (a principal proteína dos quilomícrons), apo A-I, apo A-II e apo A-IV que, juntamente com os fosfolípidos, formam a camada superficial dos quilomícrons. A apolipoproteína B-48 é essencial para a secreção do quilomícron. Vesículas secretoras emergem do complexo de Golgi e migram para as regiões basolaterais dos enterócitos. Neste local, elas se fundem com a membrana plasmática e liberam quilomícrons nos vasos linfáticos intestinais. Os quilomícrons passam dos vasos linfáticos para o ducto torácico e entram na circulação pela veia subclávia.

Há apenas uma molécula de apo B-48 por partícula de quilomícron que permanece na partícula durante toda a sua vida, até que, como um quilomícron remanescente, ela seja absorvida pelo fígado. Em contraste, múltiplas cópias de outras apolipoproteínas estão presentes em uma única partícula de quilomícron. Essas outras apolipoproteínas não permanecem em um determinado quilomícron durante toda a sua vida e são trocadas por outras lipoproteínas. A partir do momento da secreção, os quilomícrons sofrem modificações constantes, adquirindo apo C-II, apo C-III, apo E, fosfolípidos e colesterol a partir da HDL. A aquisição de apo C-II torna possível ao quilomícron interagir com a LPL, que está situada no endotélio vascular, especialmente nos tecidos adiposo e muscular. A lipoproteína lipase age no meio extracelular para hidrolisar os triglicerídeos nos núcleos dos quilomícrons; os ácidos graxos então liberados podem tanto ser utilizados como fonte de energia quanto reesterificados e armazenados no tecido adiposo como triglicerídeos. Conforme a hidrólise ocorre, os núcleos dos quilomícrons são reduzidos em tamanho e demais componentes de superfície (fosfolípidos, colesterol livre, apo C-II e apo C-III) são transferidos de volta à HDL. A apolipoproteína C-III pode exercer efeito modulador na hidrólise do quilomícron catalisada pela LPL. Tanto a apo C-II como a LPL são necessárias para o catabolismo normal dos quilomícrons. A perda contínua de apo C-II conforme a massa individual das partículas de quilomícron é reduzida, eventualmente previne uma interação adicional com a LPL e partículas remanescentes de quilomícron são geradas. Estas remanescentes apresentam concentração de ésteres de colesterol e apo E relativamente alta.

Os resíduos dos quilomícrons são geralmente retirados do plasma de maneira rápida pelo fígado. Eles entram no espaço de Disse através do endotélio fenestrado dos sinusoides, juntamente com a lipoproteína lipase. O espaço de Disse é rico em proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPRG) bem como em lipase hepática (HL) e apo E, que são secretados pelos hepatócitos. Os proteoglicanos e a apo E se ligam às partículas remanescentes que são adicionalmente catabolizadas pela HL e LPL, tornando-se ricas em apo E e desprovidas de triglicerídeos. As partículas remanescentes podem então ser recuperadas em um processo diretamente mediado pela HSPRG ou via ligação da apo E à proteína relacionada com o receptor de LDL (LRP). Essa captação mediada pela LRP pode ser de partículas remanescentes isoladas ou de remanescentes ligadas à HSPRG. O receptor de LDL também é capaz de captar quilomícrons remanescentes via ligação da apo E em um processo independente da HSPRG.

Os ésteres de colesterol entregues ao fígado pelas partículas de quilomícrons remanescentes podem ser utilizados para a síntese de ácidos biliares ou membranas ou podem ser secretados na forma de VLDL, enquanto a apo B-48 sofre degradação.

Em resumo, o metabolismo do quilomícron envolve essencialmente dois passos. No primeiro passo, a maior parte dos ácidos graxos derivados da lipólise periférica dos quilomícrons entra nos adipócitos para ser armazenada como triglicerídeos ou em outras células para sofrer oxidação e produção de energia. Uma pequena porção dos ácidos graxos liberados se liga à albumina plasmática e é transportada no sangue para o fígado e outros tecidos. O segundo passo envolve a entrega de triglicerídeos e quase todo o colesterol pelas partículas remanescentes ao fígado.

Lipólise no tecido adiposo

Os triglicerídeos no tecido adiposo branco, longe de constituírem um estoque inerte, estão continuamente sofrendo lipólise e reesterificação. Em estado de jejum e em momentos de elevada demanda de energia, ácidos graxos livres são liberados na circulação e transportados a outros tecidos. A lipólise dos triglicerídeos no tecido adiposo branco é iniciada pela lipase de triglicerídeos de tecido adiposo (ATGL). Sua ação resulta na produção de diglicerídeos e ácidos graxos livres, mas apresenta pouca atividade hidrolítica contra os diglicerídeos. A lipase hormônio-sensível, que até recentemente acreditava-se que seria uma enzima que limitava a liberação de ácidos graxos livres a partir do tecido adiposo, é mais limitante para a hidrólise de diglicerídeos do que para a de triglicerídeos. Os monoglicerídeos resultantes da ação da HSL são acionados por uma terceira enzima, a monoglicerídeo lipase (MGL).

A lipólise dos adipócitos é controlada por uma variedade de hormônios lipolíticos e antilipolíticos, incluindo as catecolaminas e a insulina.

Via endógena

Os hepatócitos são a origem e frequentemente também os recebedores das partículas envolvidas na via endógena, que apresenta muitos pontos semelhantes com a via exógena.

O fígado secreta VLDL, uma lipoproteína rica em triglicerídeos. Os triglicerídeos são produzidos de novo pelos hepatócitos ou captados do plasma. Estes triglicerídeos, juntamente com o colesterol derivado dos quilomícrons remanescentes ou da síntese de novo, são secretados com os fosfolípidos e apo B-100 como VLDL nascente. Algumas lipoproteínas apo C-I, apo C-II, apo C-III e apo E estão também presentes na partícula de VLDL nascente, mas a maioria dessas apolipoproteínas é provavelmente adquirida a partir da HDL na circulação, da mesma forma que na via exógena. Em situações em que há excesso de triglicerídeos hepáticos, grandes partículas de VLDL são secretadas. Essas grandes partículas de VLDL também são secretadas na hipercolesterolemia familiar, ao passo que, na hiperlipidemia familiar combinada (p. 744), a taxa de secreção de VLDL está aumentada, mas uma relativa escassez de triglicerídeos garante que as partículas individuais de VLDL sejam pequenas e relativamente pobres em triglicerídeos.

A transformação metabólica inicial da VLDL é uma lipólise progressiva mediada pela LPL análoga ao processo que envolve os quilomícrons. Isso requer apo C-II e produz ésteres de colesterol e partículas remanescentes ricas em apo E. Assim como no metabolismo dos quilomícrons, os componentes de superfície da VLDL são novamente transferidos para a HDL enquanto os núcleos encolhem. VLDL remanescentes compreendem pequenas partículas de VLDL e IDL. Quase metade é retirada pelo fígado em um processo que envolve a captação pela LRP, que reconhece a apo E. O restante sofre hidrólise adicional pela HL para formar LDL.

A lipoproteína de baixa densidade é a principal lipoproteína carreadora de colesterol no plasma e geralmente responde por 70% ou mais do colesterol plasmático total. Virtualmente, a única proteína contida na partícula de LDL é uma molécula de apo B-100, que age como ligante para o receptor de LDL. Os receptores de LDL estão presentes nos hepatócitos, assim como nas células dos tecidos periféricos. Aproximadamente 50% da captação plasmática de LDL mediada pelo seu receptor é hepática. O principal determinante da concentração plasmática de LDL-C é o número de receptores funcionais de LDL.

Receptores de lipoproteína de baixa densidade reconhecem tanto a apo B-100 na LDL como a apo E nas partículas remanescentes e HDL. Uma vez que a lipoproteína está ligada ao seu receptor, o complexo lipoproteína-receptor se localiza em uma região revestida de onde é internalizado por endocitose. O receptor de LDL é reciclado enquanto a lipoproteína sofre degradação lisossomal a esteróis não esterificados e aminoácidos. O colesterol assim liberado está disponível para transformações metabólicas adicionais, bem como para regular a transcrição e/ou tradução da HMG-CoA redutase e dos genes para o receptor de LDL. O colesterol pode ser reesterificado pela ação da ACAT e armazenado, ou pode ser utilizado na síntese de ácidos biliares, de esteróides ou da membrana.

Tráfego hepático de colesterol

O fígado é o órgão-chave na regulação do colesterol; não é apenas o responsável pela maior parte da síntese de colesterol, mas também adquire colesterol de todas as classes de lipoproteínas. O colesterol secretado na bile é, na maioria das vezes, derivado de lipoproteínas, com apenas uma pequena contribuição oriunda da síntese hepática de novo ou do armazenamento

hepático dos ésteres de colesterol. Isso envolve o tráfego de colesterol derivado de lipoproteínas, que envolve múltiplos produtos de genes relacionados com o transporte de colesterol, cuja expressão é regulada pela combinação da atividade de fatores transcricionais ativados pelo esterol.

Metabolismo das lipoproteínas de alta densidade (Fig. 37.9)

Montagem das lipoproteínas

A apo A-I é exportada para a circulação pelas células hepáticas e intestinais. Neste local ela pode se combinar com os fosfolípeos para formar a HDL nascente (discoidal ou pré- β_1 -HDL).

Pré- β_1 -HDL pode também ser formada a partir dos componentes de superfície das lipoproteínas ricas em triglicerídeos de reserva (VLDL, quilomícrons e suas remanescentes) após a ação das lipases.

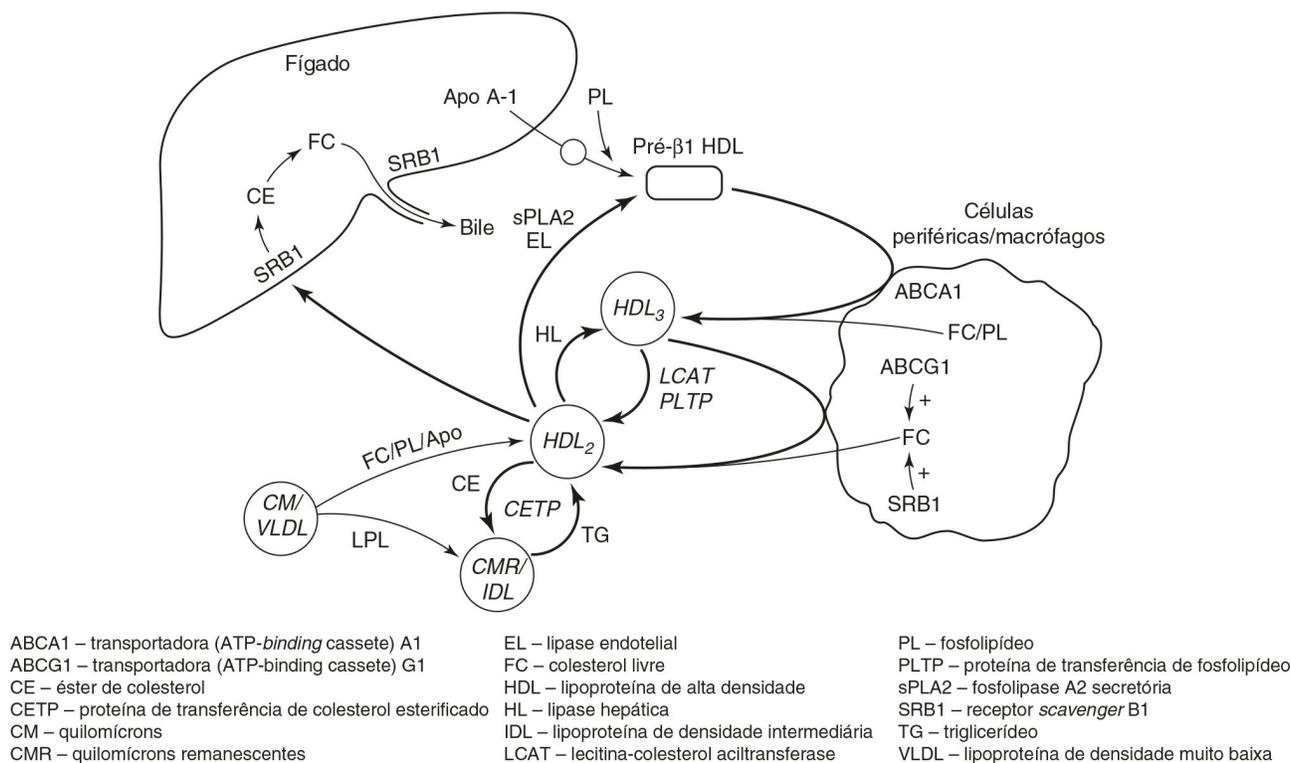


FIGURA 37.9 ■ Esquema do metabolismo da HDL e seu papel no transporte reverso de colesterol.

Efluxo de colesterol

Com exceção dos tecidos esteroideogênicos (adrenais e gônadas), o catabolismo de colesterol nas células periféricas é limitado por sua degradação parcial pela 27-alfa-hidroxiase. O excesso de colesterol livre precisa ser removido. Isso ocorre por meio de um processo ativo ou por difusão. O colesterol livre é ativamente exportado pela proteína transportadora ABCA1, que se liga preferencialmente à pré- β_1 -HDL. A expressão da proteína ABCA1 é regulada pelo sistema receptor X/receptor retinoide X (LXR/RXR) no fígado; o ligante fisiológico do sistema LXR é o oxisterol, cuja concentração celular aumenta em paralelo com a do colesterol.

Difusão é uma forma não específica de efluxo de colesterol da superfície celular da membrana para um “aceptor” extracelular. Todas as partículas HDL podem agir como aceptoras de colesterol livre. Este é um processo bidirecional. A rede de efluxo é aumentada pela atividade da LCAT, que esterifica o colesterol livre em lipoproteínas, aumentando assim o gradiente de concentração entre a HDL e a membrana celular. O efluxo de colesterol por difusão não depende da atividade da LCAT como se pensava anteriormente e pode ser facilitado pela SRB1 e pelo transportador que se liga à ATP G1(ABCG1). A SRB1 se liga preferencialmente às grandes partículas (HDL2). Nas células periféricas, a SRB1 forma um canal hidrofóbico por meio do qual o colesterol livre pode realmente se difundir, aumentando a taxa de efluxo. A ABCG1 aumenta a concentração de colesterol livre na membrana plasmática, tornando-o prontamente eliminado. Isso promove o passo que é geralmente limitante no efluxo de colesterol por difusão. A capacidade de efluxo de colesterol se relaciona inversamente com a aterosclerose, após ajuste para as concentrações plasmáticas de HDL. No entanto, embora tanto a apo A-I plasmática como a HDL possam prever a capacidade de efluxo, elas respondem por menos de 50% da variação observada. Isso enfatiza a

importância do fluxo total através da via reversa de transporte de colesterol mais do que simplesmente a concentração plasmática no desenvolvimento do atheroma.

Transporte reverso de colesterol

O colesterol livre exportado das células periféricas ou macrófagos se combina com a apo A-I para formar a pré- β_1 -HDL “nascente”. A esterificação do colesterol livre na superfície da partícula de HDL pela LCAT produz ésteres de colesterol hidrofóbicos que migram para o centro da partícula, liberando espaço para aceitar mais colesterol livre, transformando-se em uma partícula maior e mais esférica (HDL3). A HDL3 aceita mais colesterol por exportação ativa ou difusão facilitada e a LCAT aumenta ainda mais o tamanho da partícula. Mais colesterol livre, fosfolípidos e apolipoproteínas (C-II, C-III e E) são também transferidos das lipoproteínas ricas em triglicéridos (TGRLS) e seus remanescentes como triglicéridos são removidos dessas partículas pela ação da LPL. A partícula da HDL aumenta em tamanho e se torna a HDL2, que contém uma proporção maior de apo A-II e é o ligante preferencial para o receptor hepático SRB1. Quando a HDL2 está ligada, os ésteres de colesterol são captados pela célula, convertidos em colesterol livre e podem então ser excretados na bile. O receptor *scavenger* B1 está presente na membrana basolateral dos hepatócitos (onde promove o influxo de colesterol) e na membrana dos canalículos (onde promove o efluxo para a bile). O colesterol captado no hepatócito pelo SRB1 pode também ser transportado através da célula e bombeado para a bile pelo sistema ABCG5/8 na membrana dos canalículos.

A lipoproteína de alta densidade 2 também pode transferir colesterol para as TGRL em troca de triglicéridos, catalisada pela CETP. Isso potencialmente “desvia” o colesterol da via “normal” de transporte reverso de colesterol em lipoproteínas potencialmente aterogênicas e pode, portanto, ser pró-aterogênico. Contudo, a transferência de colesterol para a via VLDL/LDL possibilita que a depuração de colesterol seja realizada via receptores hepáticos de LDL e pode teoricamente ser antiaterogênico em situações em que a depuração de colesterol da HDL via SRB1 está saturada. Os triglicéridos que enriquecem a HDL como resultado dessa troca são hidrolisados pelas lipases, resultando em HDL pequena e densa, que é mais prontamente catabolizada pelo rim, diminuindo a HDL plasmática. Esta troca mediada pela CETP é aumentada na presença de grandes quantidades circulantes de TGRL e isso responde pela relação inversa entre triglicéridos plasmáticos e HDL. A HDL 2 é substrato para as lipases hepáticas e endoteliais (EL) e para a fosfolipase A2 secretória (sPLA2). Isso pode regenerar pré- β_1 -HDL ou HDL3, mas, se a HDL for enriquecida com triglicéridos por excessiva atividade da CETP, a partícula de HDL pode se desintegrar, promovendo o catabolismo renal.

A lipoproteína de alta densidade pode, portanto, existir como um complexo de intercâmbio de lipoproteínas. ABCA1, ABCG1, LCAT e LPL aumentam o tamanho da partícula; enquanto CETP, SRB1, HL, EL e sPLA2 tendem a reduzir seu tamanho, com transporte de colesterol livre das células periféricas para o fígado. Essas interações também exibem o potencial de “desviar” o colesterol para TGRL aterogênicas, com perda da apo A-I, especialmente em condições nas quais as TGRL estão aumentadas.

O colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) apresenta uma relação inversa com a aterosclerose em estudos epidemiológicos, embora isso não seja tão certo como pensado anteriormente. Concentrações muito altas de HDL-C estão associadas ao aumento do risco de aterosclerose, que pode ser devido mais ao fato de a HDL estar aprisionada como um *pool* disfuncional no plasma do que de refletir o aumento do fluxo por meio da via de transporte reverso do colesterol. Isso destaca a importância de que alterações qualitativas na HDL podem afetar sua função, o fluxo total através da via de transporte reverso do colesterol (p. 733), bem como a concentração plasmática total.

Lipoproteínas de alta densidade apresentam propriedades diretamente antiaterogênicas:

- Diminuição da expressão de moléculas de adesão na superfície do endotélio vascular
- Inibição da agregação plaquetária
- Prevenção da inibição da sintase de óxido nítrico pela LDL oxidada
- Elevação da expressão da proteína transportadora ligadora de ATP (ABCA1) e ativação da sinalização intracelular levando à estimulação do efluxo de colesterol.

Adicionalmente, a paraoxonase, uma éster hidrolase transportada ligada à HDL, contém propriedades antioxidantes.

ENZIMAS ENVOLVIDAS NO METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

Lecitina-colesterol aciltransferase

Lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) é uma glicoproteína que apresenta ação tanto de fosfolipase A2 como de aciltransferase. É essencial para a maturação normal, interconversão e rearranjo de todas as classes de lipoproteínas envolvidas no transporte reverso de colesterol. É sintetizada pelo fígado e circula no plasma, ligada de forma reversível à HDL e à LDL. A lecitina-colesterol aciltransferase catalisa a esterificação do colesterol livre na superfície das lipoproteínas.

O substrato preferencial para a LCAT é a HDL, que contém apo A-I, seu mais potente ativador. A habilidade da apo A-I em ativar a LCAT depende da composição lipídica da HDL, sendo mais efetiva em HDL de pequenas partículas, que contêm baixa proporção entre fosfolípidos e apo A-I. Os ésteres de colesterol formados pela ação da LCAT expandem os núcleos das partículas de HDL. A atividade da lecitina-colesterol aciltransferase pode ser um passo limitante no transporte reverso de colesterol, fazendo desta um potencial alvo terapêutico na prevenção da aterosclerose, embora algumas evidências do papel da LCAT no desenvolvimento da aterosclerose sejam conflitantes. Tanto a LCAT recombinante como pequenas moléculas ativadoras da atividade da LCAT têm sido exploradas como possíveis terapias.

Mutações no gene *LCAT* causam tanto a deficiência familiar de LCAT, quando não existe a atividade desta enzima, como a doença do olho de peixe, com deficiência parcial de LCAT (p. 749).

Lipases

Lipoproteína lipase

A lipoproteína lipase (LPL) é uma enzima extracelular ligada pelo glicosaminoglicano sulfato de heparina às células endoteliais dos capilares. Está presente em grandes quantidades nos capilares dos tecidos adiposo e muscular, tanto esquelético como cardíaco. A lipoproteína lipase pertence à família de genes da triglicerídeo lipase, que também inclui a HL, EL e a lipase de triglicerídeo pancreática (PTL). É a principal enzima lipolítica envolvida no metabolismo intravascular das lipoproteínas ricas em lipídeo. Miócitos e adipócitos secretam LPL sob uma forma cataliticamente inativa, que é transportada à superfície endotelial do capilar.

Juntamente com HL e EL, a LPL é um homodímero. A interação entre o dímero e o sulfato de heparina na superfície endotelial serve para ancorar e estabilizar a LPL. Os monômeros de LPL que são cataliticamente inativos são encontrados na circulação em associação às partículas remanescentes e podem desempenhar um papel no aumento da sua depuração. A presença de apo C-II é necessária para sua total atividade.

A lipoproteína lipase catalisa a hidrólise parcial do núcleo de triglicerídeos dos quilomícrons e da VLDL a monoglicerídeos e ácidos graxos. Os ácidos graxos são captados pelo tecido e podem ser tanto reesterificados e armazenados (no tecido adiposo), quanto utilizados como fonte de energia (no músculo) ou secretados (no tecido mamário lactante). Os monoglicerídeos são adicionalmente hidrolisados em glicerol e ácidos graxos.

A lipoproteína lipase se liga à heparina, o que resulta em sua liberação na circulação. Isso é usado no ensaio de atividade da LPL (atividade lipolítica pós-heparina, PHLA). A LPL regula as concentrações plasmáticas de triglicerídeos e HDL. Indivíduos com baixa PHLA, como aqueles que são heterozigotos para a deficiência de LPL, apresentam elevadas concentrações plasmáticas de triglicerídeos, reduzida concentração de HDL e elevado risco de aterosclerose.

Muitas mutações no gene *LPL* têm sido descritas. Algumas são a causa da síndrome de quilomicronemia familiar (p. 729), enquanto outras apresentam efeitos menos severos. Estima-se que 20% dos pacientes com hipertrigliceridemia sejam portadores de mutações no gene *LPL*. A mutação Asn291Ser está presente em 2 a 5% dos caucasianos e é associada ao aumento em 31% nas concentrações plasmáticas de triglicerídeos e a aumento do risco de doenças coronárias cardíacas e diabetes tipo 2. Asn291 é localizada na parte da molécula que está envolvida na formação do homodímero; assim, é como se esta mutação causasse um aumento relativo da quantidade de LPL apresentada sob a forma de monômero inativo. O risco de doença de Alzheimer também está aumentado em indivíduos que apresentam mutações no Asn291.

A presença de pequenas quantidades de LPL tem sido demonstrada no endotélio arterial e também na íntima das artérias. A LDL se liga à LPL com uma afinidade similar aos quilomícrons e VLDL. Embora a LDL não seja o substrato fisiológico para a LPL, a presença desta enzima na parede arterial pode, pela ligação à LDL, aumentar o tempo de permanência da LDL na parede arterial, promovendo assim a aterogênese.

Lipase hepática

Esta enzima é produto da mesma família de genes que a LPL. É sintetizada no fígado, onde 95% dela permanece ligada à face externa da membrana dos hepatócitos no espaço de Disse; o restante é encontrado nas adrenais, ovários e macrófagos. A HL tem papel no remodelamento dos quilomícrons remanescentes, IDL, LDL e HDL e está envolvida no transporte reverso de colesterol. Sua concentração é inversamente relacionada com a da HDL. Sua atividade predominante na HDL é a de fosfolipase, enquanto em outras lipoproteínas ela age como uma triglicerídeo lipase. Adicionalmente, a HL pode influenciar o metabolismo de lipoproteínas por meio da sua capacidade de formar “pontes” entre as lipoproteínas e seus receptores.

A sua atividade enzimática é menor em fêmeas que em machos e é modulada por resistência à insulina, ingestão de gorduras, obesidade visceral, atividade física, fumo e determinadas substâncias. O tamanho e a flutuação da LDL são inversamente relacionados com a atividade da HL; quando sua atividade é alta, pequenas e densas partículas de LDL são produzidas.

De modo parecido com a LPL, a HL pode se ligar à heparina, o que resulta em sua liberação na circulação. Esta atividade é utilizada nos ensaios de HL.

Lipase endotelial

A lipase endotelial é o terceiro membro da família de genes da triglicerídeo lipase e, assim como as outras, ela existe como um homodímero. É produzida pelas células endoteliais hepáticas e, diferentemente da HL e da LPL, funciona no local de síntese. Ela também é encontrada nos macrófagos. Sua atividade predominante é a de fosfolipase A1. Sua transcrição é induzida por citocinas e pela força física, o que sugere papel no desenvolvimento do ateroma. A superexpressão é associada a reduzidas concentrações plasmáticas de HDL.

Fator 1 de maturação da lipase

Esta proteína ligada à membrana localizada no retículo endoplasmático é essencial para montagem e dobramento das lipases diméricas (LPL, HL, EL). Mutações com perda de função no gene *LMFI* causam falhas na montagem dos homodímeros, evitando assim que suas lipases exerçam função catalítica normal. Tal fato produz a deficiência combinada de lipase e marcada hipertrigliceridemia.

Lipase de triglicerídeos pancreática

Esta enzima, sintetizada pelas células acinares pancreáticas, é essencial para a digestão dos triglicerídeos da dieta. A atividade enzimática requer a formação de um complexo com sua proteína cofatora, a colipase. Após emulsificação, o segundo passo na digestão dos triglicerídeos da dieta envolve sua hidrólise em ácidos graxos e monoglicerídeos, que são incorporados nas micelas com os sais biliares. A lipase de triglicerídeos pancreática (PTL) responde pela maior parte da atividade de lipase de triglicerídeos no intestino delgado superior de adultos.

As células acinares pancreáticas também sintetizam duas proteínas relacionadas com lipase (PLRP1, PLRP2) que apresentam elevado grau de homologia estrutural e sequencial com a PTL. PRLP2 pode desempenhar papel na digestão de gorduras da dieta nos recém-nascidos, mas não tem atividade catalítica, assim como a demonstrada pela PRLP1.

Lipase hormônio sensível

Esta enzima não é relacionada com qualquer das lipases anteriores. É uma lipase intracelular neutra, com atividade catalítica contra diglicerídeos, monoglicerídeos e ésteres de colesterol. É localizada predominantemente no tecido adiposo. Também é expressa nas adrenais, nos testículos, nos ovários e, em menor quantidade, nos músculos esquelético e cardíaco, nos macrófagos e nas ilhotas pancreáticas. A atividade da HSL é limitante para a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo. Ela está sujeita a um complexo mecanismo de controle, que envolve tanto hormônios pró-lipolíticos (ACTH e catecolaminas) e antilipolíticos (insulina), via fosforilação de uma proteína quinase dependente de AMP cíclico. A HSL interage com a proteína ligadora de lipídeos do adipócito (ALBP), que é um membro de uma família de proteínas ligadoras de lipídeos que liga ácidos graxos a outros ligantes hidrofóbicos. *In vitro*, os monoglicerídeos e os ácidos graxos promovem a inibição da HSL por mecanismo de retroalimentação; a interação com a ALBP, que sequestra esses produtos, pode evitar este acontecimento *in vivo*. A HSL também é responsável pela maior parte da atividade da éster colesterol hidrolase nas adrenais.

Carboxil éster lipase

Esta enzima é uma lipase não específica capaz de hidrolisar os ésteres de colesterol, triglicerídeos, diglicerídeos, monoglicerídeos, fosfolipídeos, lisofosfolipídeos e ceramidas. É a única enzima intestinal com ação de colesterol esterase; todas as suas demais ações podem ser executadas por outras enzimas (p. ex., a ação de lipase de triglicerídeos da lipase de triglicerídeos pancreática). A maior parte da carboxil éster lipase (CEL) é sintetizada pelas células acinares pancreáticas, mas também é sintetizada pelo fígado, macrófagos e tecido mamário lactante. No intestino, a CEL está aderida ao enterócitos da borda em escova por meio de seu domínio ligador de heparina. Ela é captada pelos enterócitos, possivelmente por endocitose, e pode estar envolvida no processamento intracelular de lipídeos durante a montagem dos quilomícrons. O fato de a CEL agir nas ceramidas é importante, pois as ceramidas podem romper o tráfico intracelular de lipídeos e proteínas, resultando em bloqueio da montagem de grandes lipoproteínas e sua secreção pelos enterócitos; a CEL evita que a ceramida iniba esse processo.

A vitamina A é ingerida na forma de palmitato de retinol ou acetato de retinol, que necessitam ser hidrolisados antes de sua absorção. É provável que esta hidrólise seja uma função da CEL no período neonatal, embora outras enzimas possam estar envolvidas no adulto.

Lipase ácida lisossomal

A lipase ácida lisossomal (LAL) é secretada como um precursor ácido de 399 aminoácidos, que inclui um peptídeo sinal de 27 aminoácidos para transporte através da membrana do retículo endoplasmático. Seu processamento adicional, incluindo a N-glicosilação no retículo endoplasmático e a incorporação de resíduos de manose 6-fosfato no complexo de Golgi, levam ao direcionamento lisossomal. LAL é responsável pela quebra dos ésteres de colesterol e dos triglicerídeos que são entregues aos lisossomos como resultado da captação de lipoproteínas mediada por receptor.

Doença de Wolman é uma doença autossômica recessiva que se apresenta no neonato e é caracterizada por hepatoesplenomegalia, esteatorreia e distensão abdominal, resultados da perda completa da atividade da LAL, causando acúmulo massivo tanto de ésteres de colesterol como de triglicerídeos nos macrófagos em todo o corpo. Crianças afetadas geralmente morrem antes de completar 1 ano de vida. A terapia de reposição enzimática tem sido atualmente desenvolvida, mas sua eficácia ainda precisa ser estabelecida.

Doença de armazenamento de ésteres de colesterol é causada pela deficiência parcial de LAL. É uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por hepatomegalia, testes anormais de função hepática, hipercolesterolemia e aterosclerose prematura. A hepatomegalia é consequência do acúmulo dos ésteres de colesterol e dos triglicerídeos tanto nos hepatócitos como nas células de Kupffer.

Fosfolipase A2

A fosfolipase A2 (PLA2) é uma enzima da família de fosfolipases, as quais hidrolisam os fosfolipídeos. Ela existe sob cinco formas; três são encontradas dentro das células e duas são secretadas – umas das quais (a LPA2 associada à lipoproteína [LpPLA2]) é também conhecida como fator ativador de plaquetas acetil hidrolase (PAF-AH). PLA2 associada à lipoproteína promove a hidrólise dos fosfolipídeos oxidados nas lipoproteínas, gerando lisofosfolipídeos e ácidos graxos pró-inflamatórios oxidados.

Há uma correlação entre a concentração plasmática de LpPLA2 e aterosclerose. Não está claro se tal associação é causal, mas a inibição da LpPLA2 é de valor terapêutico potencial e estudos clínicos têm sido realizados.

Acil-CoA:colesterol aciltransferase

A Acil-CoA:colesterol aciltransferase (ACAT) catalisa a esterificação do colesterol. Duas formas foram identificadas: ACAT1 é encontrada ubiqüitaneamente e está localizada no retículo endoplasmático; ACAT2 é predominantemente encontrada no retículo endoplasmático do fígado e intestino. ACAT1 é sensível ao aumento do grau de colesterol na membrana e acredita-se que seja sua função manter a quantidade de colesterol das membranas celulares em um nível ótimo, catalisando a esterificação do excesso de colesterol livre. ACAT2 é responsável pela secreção de ésteres de colesterol nas lipoproteínas que contêm a apo B.

PROTEÍNAS DE TRANSFERÊNCIA ENVOLVIDAS NO METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

Proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP)

Esta é uma glicoproteína hidrofóbica, secretada principalmente pelo fígado. No sangue, está preferencialmente ligada à HDL. Isso facilita a transferência de ésteres de colesterol da HDL para as lipoproteínas ricas em triglicerídeos e para a LDL, e dos triglicerídeos das lipoproteínas ricas em triglicerídeos para a HDL. A extensão dessa troca depende da concentração plasmática de triglicerídeos; quanto mais triglicerídeo transferido para a HDL, mais está disponível como substrato para a HDL e maior a capacidade da HDL de perder os lipídeos (e, assim, ser mais rapidamente degradada). Esta é a explicação para a famosa relação inversa entre a concentração plasmática de triglicerídeos e as de HDL.

A proteína de transferência de colesterol esterificado tem sido vista tanto como anti quanto como pró-aterogênica. Sua ação antiaterogênica está relacionada com seu papel no transporte reverso do colesterol; sua ação pró-aterogênica é relacionada com sua capacidade de transferir ésteres de colesterol da HDL para lipoproteínas aterogênicas (VLDL, IDL e LDL). Em condições normais, a transferência de ésteres de colesterol mediada pela CETP da HDL é predominantemente realizada para a LDL. Quando a concentração plasmática de VLDL está aumentada, como na diabetes tipo 2, a transferência de ésteres de colesterol mediada pela CETP é preferencialmente direcionada para as grandes partículas de VLDL, que conseqüentemente se tornam mais ricas em colesterol e mais aterogênicas.

Embora existam incertezas sobre os potenciais efeitos da atividade da CETP na formação do ateroma, esta é um alvo para a terapia de modificação lipídica. Os fármacos que inibem a CETP podem aumentar as concentrações plasmáticas de HDL em mais de 100%. São aguardados os resultados dos estudos clínicos para ver se isso se transforma em uma redução efetiva de alterações cardiovasculares.

Proteína de transferência de fosfolipídeos (PTP)

Esta glicoproteína é membro da mesma família de genes da CETP. Juntamente com outros genes envolvidos no metabolismo de lipídeos, o gene *PTP* está sob o controle do receptor hepático X (LXR). A proteína de transferência de fosfolipídeos é importante no remodelamento da HDL, na geração da pré- β_1 HDL, na transferência de lipídeos de superfície das lipoproteínas ricas em lipídeos para a HDL durante a lipólise intravascular e na facilitação do efluxo de fosfolipídeos e colesterol celular mediado pela HDL. A atividade da PTP é mais alta em indivíduos com hipertrigliceridemia do que naqueles com normotrigliceridemia, e se correlaciona com o grau de resistência à insulina. Sua atividade aumentada também tem sido observada em sujeitos com hiperlipidemia familiar combinada.

Proteínas transportadoras de ácidos graxos

As proteínas transportadoras de ácidos graxos (FATP) são proteínas de membrana que facilitam a captação de ácidos graxos pelas células. Elas também apresentam atividade de acil-CoA sintase; compõem uma família de seis proteínas que diferem na expressão tecidual, na localização intracelular e na resposta à insulina. FATP1 e FATP4 têm sido implicadas na resistência à insulina. A primeira é altamente expressa no tecido adiposo e no músculo esquelético; enquanto a última é principalmente expressa no intestino delgado. FATP2 está localizada nos peroxissomos dos rins e do fígado. É importante para a formação e oxidação de acil-CoA de cadeias muito longas e está envolvida na ativação dos ácidos biliares no fígado; é muitas vezes referida como uma acil-CoA sintase de cadeias muito longas. FATP3 está localizada na membrana mitocondrial. FATP5 está localizada na membrana do retículo endoplasmático e também está envolvida na ativação dos ácidos biliares. FATP6 está localizada na membrana plasmática dos miócitos cardíacos, onde provavelmente desempenha o importante papel no suprimento de ácidos graxos como fonte de energia.

RECEPTORES ENVOLVIDOS NO METABOLISMO LIPOPROTEICO

O receptor LDL

Este receptor é uma proteína transmembrana que pode ser expressa pela maior parte dos tipos celulares sob certas condições. O receptor LDL (LDLR) se liga a dois ligantes de apolipoproteínas, apo B-100 e apo E; por essa razão, é muitas vezes referido como o receptor B-100/E. A captação de LDL via LDLR é mediada através da interação com a apo B-100. Embora as lipoproteínas VLDL e IDL também contenham apo B-100, estas não estão acessíveis para ligação: a IDL se liga ao LDLR via apo E. Subclasses de HDL com apo E podem também se ligar ao LDLR. De fato, lipoproteínas que contêm múltiplas cópias de apo E se ligam ao LDLR com afinidade muito maior que a LDL.

O gene *LDLR* está localizado no cromossomo 19. A proteína LDLR contém 843 aminoácidos e compreende cinco domínios (Fig. 37.10). Na extremidade aminoterminal está o domínio de ligação ao ligante (éxons 2-6), que medeia a ligação à apo B-100 ou à apo E. Próximo, existe um domínio (éxons 7-14) homólogo ao precursor do fator de crescimento epidérmico (EGF). Este contém três repetições EGF separadas por uma região beta pregueada em uma orientação específica denominada “beta hélice”. Em pH ácido encontrado nos endossomos, este domínio realiza uma alteração conformacional trazendo a beta hélice adjacente às repetições 4 e 5 no domínio de ligação ao ligante e libera a LDL ligada. Isso serve para manter a orientação correta do domínio de ligação ao ligante na superfície celular. A orientação específica determinada por este domínio EGF é requerida para a ligação da LDL ao receptor, mas não para a ligação de lipoproteínas contendo apo E. O terceiro domínio (éxon 15) consiste em uma cadeia peptídica rica em serina e treonina, às quais as cadeias de açúcar são adicionadas. O quarto domínio (éxon 16) compreende aminoácidos hidrofóbicos que alcançam a membrana funcionando como uma âncora. A porção carboxiterminal constitui o domínio citoplasmático intracelular (éxons 17-18) e parece ser importante no direcionamento do receptor para a região revestida por proteínas.

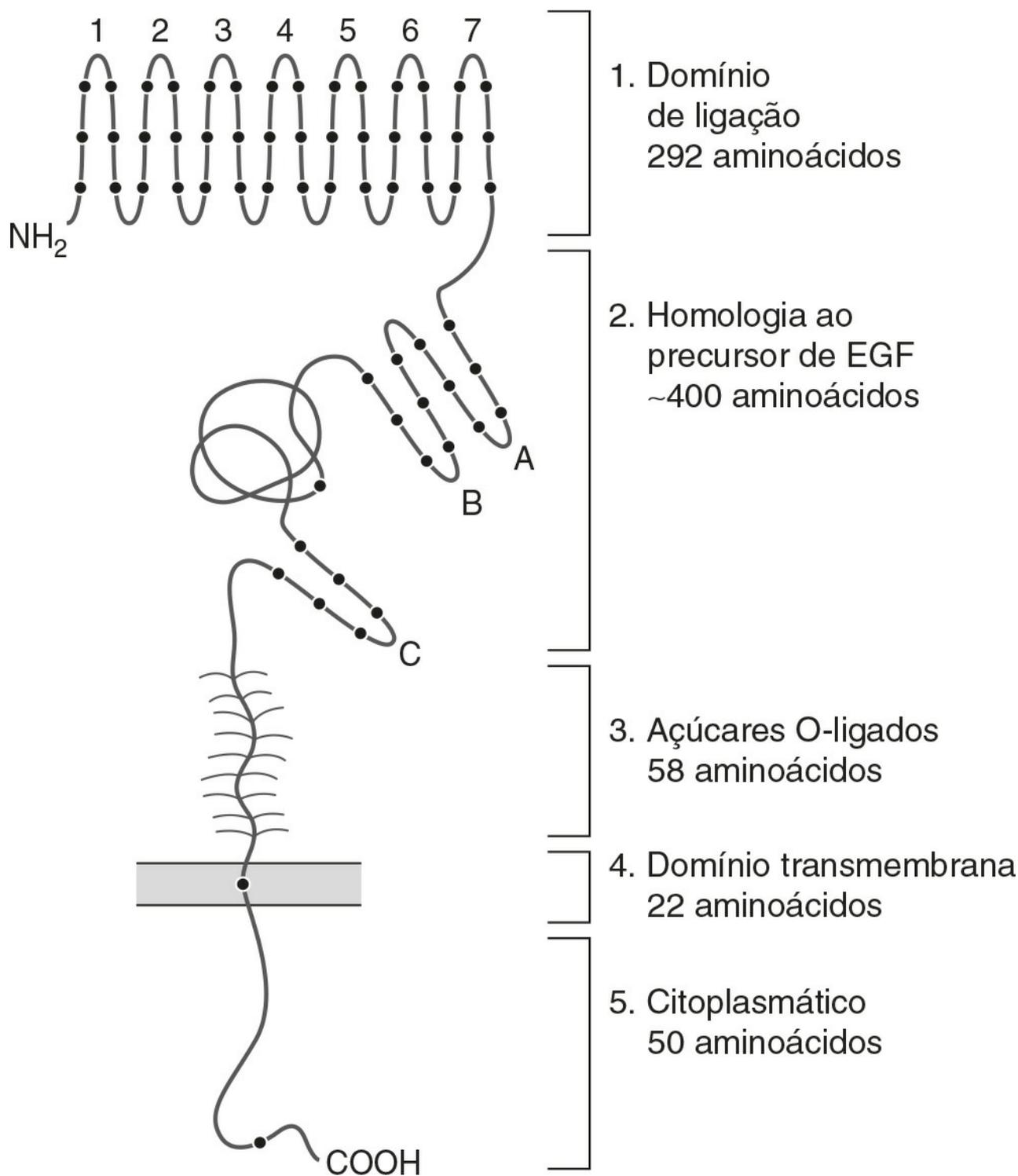


FIGURA 37.10 ■ O receptor LDL. EGF, fator de crescimento epidérmico.

A expressão de *LDLR* está sob controle de mecanismo de retroalimentação em um curso estável, o número de receptores de LDL é controlado para possibilitar a captação suficiente de colesterol para o crescimento celular e para equilibrar as perdas. Este mecanismo de controle ocorre por fatores transcricionais ligados à membrana, conhecidos como proteínas reguladoras do elemento de ligação do esterol (SREBPs) (p. 740) e seus sinais associados à insulina (Insig) e proteínas ativadoras de clivagem da SREBP (SCAP). A função dos LDLR depende não apenas de sua ligação às partículas de lipoproteínas, mas também de seu agrupamento em regiões revestidas de clatrina para subsequente internalização por endocitose das lipoproteínas ligadas.

A proteína 1 associada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLRAP1) se liga ao LDLR, à clatrina e ao complexo proteico 2 de adaptina associado à clatrina (AP-2) e é essencial para a endocitose dos LDLR nos hepatócitos. Mutações no gene *LDLRAP1* causam um raro fenótipo clínico de hipercolesterolemia familiar autossômica recessiva.

Proteína relacionada com o receptor LDL

A proteína relacionada com o receptor de LDL (LRP) é expressa pelos hepatócitos e contém múltiplos ligantes, incluindo a apo E, HL e a lipoproteína lipase. Após a síntese, a LRP se associa à outra proteína, a proteína associada à proteína relacionada com o receptor de LDL (LRPAP1), que age como uma chaperona para facilitar a passagem da LRP para a superfície celular. A LRP está envolvida na captação de partículas remanescentes pelo fígado, mediada pela apo E e muitas vezes referida como “receptor apo E”.

O polimorfismo da apo E4 tem impacto na captação de colesterol para o tecido neuronal pela LRP. Isso pode explicar parcialmente o aumento do risco de doença de Alzheimer naqueles indivíduos com o genótipo apo $\epsilon 4/\epsilon 4$.

Receptor *scavenger* classe B do tipo 1

Esta é uma proteína de 509 aminoácidos que compreende domínios transmembrana e citoplasmáticos curtos N-terminal e C-terminal, além de uma grande região em formato de gancho extracelular. Sua sequência de aminoácidos apresenta 30% de homologia com a do CD36 (veja adiante). Semelhante ao CD36, o receptor *scavenger* classe B do tipo 1 (SRB1) pode se ligar a diversas lipoproteínas e lipoproteínas modificadas (HDL, LDL, VLDL e LDL oxidada). Está presente em vários tecidos, mas é mais expressa nos tecidos que processam o colesterol HDL e ésteres de colesterol para excreção ou como substratos metabólicos; isto é, o fígado e os tecidos esteroideogênicos. SRB1 se liga à HDL e medeia a captação seletiva de ésteres de colesterol dos núcleos das partículas de HDL da membrana plasmática sem ocasionar a captação e degradação da partícula HDL toda. Este processo depende da apo A-I. Estes ésteres de colesterol são então hidrolisados fora dos lisossomos pelas hidrolases neutralizadoras de colesterol tecido-específicas; nas adrenais, isso pode ser feito pela HSL.

Receptor *scavenger* classe B do tipo 1 também é capaz de mediar o efluxo de colesterol não esterificado das células para as lipoproteínas. Assim, SRB1 está envolvido nas duas terminações do transporte reverso de colesterol; inicialmente com o efluxo de colesterol livre das células periféricas para o HDL e, no fim, na entrega de ésteres de colesterol e colesterol não esterificado ao fígado para secreção na bile. O domínio membranar que contém a proteína PDZK1 (o grupo de proteínas PDZ é nomeado com as letras iniciais das primeiras três proteínas encontradas, que compartilham este domínio estrutural), controla o conteúdo basal de SRB1 dos hepatócitos e enterócitos; enquanto, nas adrenais, a ligação de ACTH ao receptor de melanocortina 2 estimula a expressão de SRB1. Isso promove a captação dos ésteres de colesterol da HDL, que provê um *pool* de colesterol livre nas adrenais para a síntese de glicocorticoides. No fígado, a expressão de SRB1 é diminuída pelos derivados do ácido fibrótico. Foi demonstrado que o receptor *scavenger* classe B do tipo 1 medeia a ligação e a endocitose de lipopolissacarídeos, sugerindo que ele possa desempenhar papel em sua captação celular e depuração na sepsis.

Há evidência de que mutações com perda de função no gene *SCARB1* que codifica para a SRB1 estão associadas ao aumento das concentrações de HDL, mas com aumento paradoxal da doença cardiovascular.

Outros receptores *scavenger*

CD36 (que significa Grupo de Diferenciação 36) é um receptor encontrado nas cavéolas da superfície celular da membrana plasmática. Semelhante ao SRB1, este é um receptor *scavenger* classe B do tipo 1. O CD36 pode se ligar à LDL nativa e oxidada. Juntamente com os receptores *scavenger* A1 e A2 (SR-AI, SR-AII), ele medeia a captação da LDL oxidada pelos macrófagos endoteliais.

Família dos receptores de peroxissomos ativadores de proliferação

Os receptores nucleares têm papel importante na homeostase da glicose e dos lipídeos e na resposta inflamatória. Eles são ativados por uma variedade de ligantes, incluindo os ácidos graxos. Entre esses receptores está a família dos receptores de peroxissomos ativadores de proliferação (PPAR). Quando eles se ligam aos seus ligantes, os PPAR formam heterodímeros com o receptor nuclear retinoide X (RXR), que se liga aos elementos de resposta nas regiões promotoras dos genes-alvo, promovendo assim a sua transcrição. Assim, PPAR controlam a expressão de genes que mantêm a homeostase de lipídeos e glicose. Isso faz dele um alvo terapêutico em potencial.

A família PPAR inclui PPAR α , PPAR γ e PPAR β/δ . A família fibrato de fármacos redutores de lipídeos é ativadora da PPAR α e as tiazolinedionas, que são agentes sintetizadores de insulina, são ligantes de PPAR γ . A lipólise intravascular de lipoproteínas é promovida pelos fibratos por meio do aumento da atividade da LPL e redução da expressão dos inibidores de LPL, a apo C-III. Os fibratos também induzem a expressão de apo A-V, que impacta as concentrações plasmáticas de triglicerídeos e de apo A-I e apo A-II, levando ao aumento da produção de HDL. A ativação da PPAR γ induz a expressão de genes que codificam proteínas que controlam o metabolismo de ácidos graxos no adipócito, incluindo LPL e proteínas transportadoras de ácidos graxos, facilitando assim a hidrólise dos triglicerídeos das lipoproteínas e promovendo o armazenamento de ácidos graxos liberados como triglicerídeos nos adipócitos.

Outros receptores nucleares

Assim como os PPAR, outros receptores nucleares como os receptores hepáticos X (LXR) e receptor farnesoide X ativado (FXR) têm demonstrado exercer controle além do metabolismo lipídico. O LXR é um receptor nuclear responsivo ao esteroide que é ativado em resposta ao excesso de colesterol na célula. Quando ativado, ele desencadeia a transcrição do degradador indutível de LDLR (IDOL), que causa a ubiquitinação do domínio citoplasmático do LDLR, promovendo sua destruição na célula. O LXR ativado também ativa ABCA1 e ABCG1, que promovem o efluxo de colesterol da célula. O efeito é a redução da captação celular de colesterol e o aumento do efluxo de colesterol da célula, restaurando assim a homeostase do esteroide.

OUTRAS PROTEÍNAS ENVOLVIDAS NA SÍNTESE, NO TRANSPORTE E NO METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

Proteína microsomal de transferência de triglicerídeos

A proteína microsomal de transferência de triglicerídeos (MTP) é membro de um grupo de proteínas capazes de transferir lipídeos entre as membranas. A MTP é uma proteína de 894 aminoácidos (97 kDa) que forma um heterodímero com a proteína dissulfeto isomerase (PDI); as duas subunidades se mantêm unidas por interações não covalentes. Esta proteína está presente em altas concentrações no lúmen do retículo endoplasmático e desempenha papel importante na maturação do retículo endoplasmático e de suas proteínas secretadas. A proteína dissulfeto isomerase não demonstra atividade de isomerase quando combinada à MTP, mas é necessária para a retenção da MTP no retículo endoplasmático no sítio de translocação da apo B. A região promotora da MTP tem sua regulação aumentada pelo colesterol e diminuída pela insulina. A proteína microsomal de transferência de triglicerídeos se liga e transfere lipídeos individuais entre as membranas.

A atividade da proteína microsomal de transferência de triglicerídeos é essencial para a síntese dos quilomícrons e da VLDL. Após a montagem dos quilomícrons e da VLDL no lúmen do retículo endoplasmático dos enterócitos e hepatócitos, respectivamente, elas são transportadas para o aparelho de Golgi e então secretadas. Mutações com perda de função na MTP causam a abetalipoproteinemia (p. 743).

A proteína microsomal de transferência de triglicerídeos também transfere lipídeos às moléculas apresentadoras de antígenos na superfície das células *natural killer*. Tal fato medeia uma variedade de disfunções autoimunes, fazendo da MTP um alvo farmacológico, com sua inibição tendo o potencial de alcançar tanto a diminuição dos lipídeos como efeitos anti-inflamatórios. Inibidores da MTP, que efetivamente diminuem as concentrações plasmáticas de colesterol LDL, estão em ensaios clínicos, embora ainda seja necessário verificar se seu uso será limitado devido à sua tendência em causar aumento na esteatose hepática.

Família das proteínas transportadoras ABC (ATP-binding cassette)

A família das proteínas transportadoras ABC (ATP-binding cassette) compreende mais de 50 proteínas diferentes. Nesta família, ABCG1, ABCG5, ABCG8 e ABCA1 são todas induzidas pelo esteroide. ABCG5 e ABCG8 formam um heterodímero, que medeia a excreção dos esteróides de plantas e do colesterol absorvidos dos enterócitos para o lúmen intestinal e dos hepatócitos para a bile. As transportadoras ABC A1 e G1 facilitam a exportação de colesterol das células periféricas, onde sua combinação com a apo A-I e com os fosfolipídeos para produzir HDL é o primeiro passo no transporte reverso de colesterol.

Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

A pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) é um dos nove membros da família de proteases subtilisina. O gene *PCSK9* é principalmente expresso no fígado e regulado pelas proteínas ligadoras do elemento regulatório de esteroide (p. 740). A proteína PCSK9 tem 72 kDa e sofre autoclivagem, formando uma proteína de 63 kDa, que é encontrada no aparelho de Golgi. A pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 regula a atividade da LDLR, acelerando a degradação dos receptores maduros. É expressa na superfície celular, mas também circula livre no plasma.

Mutações com ganho de função no gene *PCSK9* são causas raras de hipercolesterolemia autossômica dominante (hipercolesterolemia familiar). Mutações com perda de função estão associadas a reduzidas concentrações plasmáticas de colesterol LDL e risco de doença cardiovascular abaixo da média. Isso faz com que tanto a inativação do gene como o bloqueio imunológico da ação da PCSK9 sejam alvos atrativos para a terapia de diminuição de lipídeos. Agentes terapêuticos estão em ensaios clínicos e já têm mostrado que reduzem em 50% as concentrações plasmáticas de colesterol LDL.

Proteína ligadora do elemento regulador de esteróis

As proteínas ligadoras do elemento regulador de esteróis (SREBP) são fatores transcricionais ligados à membrana que ativam genes envolvidos na síntese de colesterol. Elas providenciam os meios pelos quais o colesterol exerce o mecanismo de retroalimentação negativa na síntese de colesterol. Existem três SREBP: a SREBP-2 ativa genes envolvidos na síntese de colesterol, as outras duas (SREBP-1a e SREBP-1c) têm mais efeitos nos genes envolvidos na síntese de ácidos graxos. Quando o colesterol é abundante em uma célula, as SREBP permanecem no retículo endoplasmático associadas a proteína de escolta, proteína ativadora da clivagem de SREBP (SCAP) e proteína de retenção do retículo endoplasmático, proteína sinalizadora de insulina (Insig). Quando uma célula está relativamente depletada de colesterol, a SCAP se dissocia da Insig e resulta na liberação de SREBP-SCAP do retículo endoplasmático. Para exercer sua ação, as SREBP precisam sofrer clivagem proteolítica em dois passos no complexo de Golgi para liberar seu fragmento N-terminal. Esses fragmentos viajam ao núcleo onde se ligam aos elementos de resposta a esteroides (SRE) nas regiões promotoras de uma variedade de genes que codificam enzimas envolvidas na síntese de colesterol, incluindo a esqualeno-sintase, a HMG-CoA redutase e o gene *LDLR*.

Quando a quantidade de colesterol intracelular está adequada novamente, a liberação proteolítica do fragmento N-terminal é bloqueada e esses fragmentos são degradados no núcleo.

Ambos os genes *SREBP* contêm sequências intrônicas que codificam um microRNA (miR-33). MicroRNA (miRNA) são pequenos RNA não codificantes com comprimento aproximado de 22 nucleotídeos que se ligam às três regiões não traduzidas primárias (3'UTR) dos mRNA, causando diminuição da tradução ou sua destruição. O microRNA-33 reduz a tradução do mRNA dos genes *ABCA1*, *ABCG1* e outros genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos. Este efeito é complementar ao efeito primário da SREBP na síntese de colesterol e ácidos graxos e serve para aumentar o acúmulo de colesterol e triglicerídeos nas células.

No fígado, a insulina estimula a produção de SREBP-1c e, em estados de hiperinsulinemia com resistência à insulina, esta pode contribuir para o acúmulo de gordura nos hepatócitos e guiar a síntese aumentada de VLDL. Também é possível que a expressão reduzida de *ABCA1* causada pelo miR-33 possa responder, em parte, pela baixa concentração de HDL observada nos estados de resistência à insulina.

Esses recentes descobrimentos sobre o controle do metabolismo lipídico pelos miRNA fazem deles alvos terapêuticos potenciais e estudos iniciais têm demonstrado que a HDL pode ser aumentada com oligonucleotídeos *antisense* designados para bloquear o miR-33.

Sortilinas

Sortilinas são receptores que regulam o transporte intracelular, desviando proteínas através de vias secretórias ou endocíticas. Elas têm em comum um domínio extracelular de 700 aminoácidos que formam uma beta-hélice de 10 lâminas e agem como sítio de ligação. É denominado domínio proteico da proteína vacuolar de triagem 10 (VPS10P).

Grandes estudos de associação genômica sugerem que dois destes receptores, sortilina e receptor com repetições tipo A relacionados com a proteína de triagem (SORLA), desempenham papel no metabolismo lipídico e na aterosclerose, podendo estar associados à variabilidade do risco cardiovascular. Quantidades reduzidas de SORLA estão associadas ao aumento da migração das células musculares esqueléticas e ao carregamento lipídico dos macrófagos nas placas ateromatosas. Este efeito pode ser mediado pela ligação do SORLA a LPL e apo A-V na superfície celular. A superexpressão do gene da sortilina, *SORT1*, está associada às reduzidas concentrações plasmáticas de colesterol LDL, tanto indiretamente (por reduzir a saída de VLDL do fígado) quanto diretamente (por agir como um receptor hepático alternativo para a LDL).

Proteína ligadora de HDL ancorada ao glicosil fosfatidil inositol tipo 1

A proteína ligadora de HDL ancorada ao glicosil fosfatidil inositol tipo 1 (GPIHBP1) contém 184 aminoácidos e é membro do grupo de proteínas Ly6 (antígeno linfocitário 6) ancorada ao GPI. Foi originalmente identificada como uma proteína capaz de se ligar à HDL. É agora reconhecida por ser essencial ao funcionamento da lipoproteína lipase. Esta proteína se liga à LPL no espaço subendotelial e a transporta para a superfície luminal das células endoteliais, onde ela ancora a proteína LPL por meio do domínio GPI. Estudos genéticos têm demonstrado que mutações na GPIHBP1, e mutações na LPL que a tornam incapaz de ligar a GPIHBP1, estão associadas ao aumento das concentrações plasmáticas de triglicerídeos.

Proteína semelhante à angiopoietina tipo 3

A proteína semelhante à angiopoietina tipo 3 (ANGPTL3) age no fígado para promover a produção e a secreção de lipoproteínas que contêm a apo B. Na circulação, ela inibe as atividades da LPL. Isso pode afetar a atividade da EL e, assim,

modular as concentrações de colesterol HDL. Mutações com perda de função no gene *ANGLPTL3* têm sido associadas ao fenótipo de hipolipidemia combinada, com concentrações plasmáticas reduzidas de colesterol, colesterol HDL e triglicerídeos.

CLASSIFICAÇÃO DAS DISFUNÇÕES LIPOPROTEICAS

Fredrickson originalmente sugeriu dividir as hiperlipidemias em cinco tipos (I-V) com base nas classes de lipoproteínas que contêm a apo B que se mostravam aumentadas na eletroforese em papel de uma amostra em jejum. Isso foi subsequentemente modificado pela Organização Mundial de Saúde, que introduziu a subdivisão do tipo II em dois subtipos (tipos IIa e IIb) (Tabela 37.4).

TABELA 37.4 Classificação das hiperlipidemias de acordo com a Organização Mundial da Saúde

Tipo	Principal anormalidade lipídica	Anormalidade lipídica secundária	Mobilidade eletroforética	Anormalidade lipoproteica
I	↑ Triglicerídeos	↑ Colesterol	Coloração na origem	Presença de quilomícrons
IIa	↑ Colesterol		↑ banda β	↑ LDL
IIb	↑ Colesterol ↑ Triglicerídeos		↑ das bandas β e pré-β	↑ LDL e ↑ VLDL
III	↑ Colesterol ↑ Triglicerídeos		Banda β ampla	IDL presente em quantidades detectáveis
IV	↑ Triglicerídeos	↑ Colesterol	↑ banda pré-β	↑ VLDL
V	↑ Triglicerídeos	↑ Colesterol	↑ banda pré-β e coloração na origem	↑ VLDL e presença de quilomícrons

A classificação de Friedrickson é limitada por ser apenas uma descrição do fenótipo da lipoproteína manifestada em um indivíduo e apenas cobrir elevações anormais de lipoproteínas que contêm a apo B. Ela não diferencia as causas primárias das secundárias de qualquer fenótipo particular e não inclui as deficiências de lipoproteínas que contêm a apo B ou disfunções do metabolismo de HDL. Logo, ficou claro que o fenótipo do tipo I podia ser causado por qualquer uma das três anormalidades herdadas, todas as quais resultam em deficiência funcional da lipoproteína lipase. O tipo III é causado por um defeito hereditário na apo E, causando redução na ligação ao receptor de LRP (apo E) no fígado. Os outros tipos, (IIa, IIb, IV e V) podem, cada um, ser consequência de um ou mais defeitos herdados, bem como podem refletir causas secundárias. Assim, classificar um indivíduo em uma dessas classes de Friedrickson não fornece indicação da base genética da disfunção lipoproteica manifestada, seu mecanismo, a necessidade de investigação familiar ou do manejo necessário. É atualmente reconhecido que até mesmo os fenótipos dos tipos I e III podem ter várias outras causas genéticas, tanto em virtude da disfunção de um único gene quanto do efeito cumulativo de múltiplas variantes genéticas juntamente com influências ambientais secundárias. Por todas essas razões, tal classificação tem sido substituída por uma classificação clínica e genética, que relaciona o mecanismo molecular subjacente ao fenótipo clínico. A base genética para as dislipidemias primárias e a relação (quando conhecida) com os fenótipos clínicos e de Friedrickson estão apresentadas na Tabela 37.5.

TABELA 37.5 Classificação clínica/genética das dislipidemias

Disfunção clínica	Alterações lipídicas				Fenótipo OMS	Lipoproteína	Proteína	Gene
	LDL	TG	HDL					
Disbetalipoproteinemia								
<i>Diminuição das lipoproteínas beta</i>								
Abetalipoproteinemia	↓↓	↓↓	↓	N/A	Apo B ausente	MTP	MTP	
Doença de retenção de quilomícron	↓	→	↓	N/A	Apo B-48 ausente, B-100 diminuída	Srb1	SARA2	
Hipobetalipoproteinemia familiar	↓	↓	↓	N/A	Apo B diminuída	Apo B	APOB	
<i>Lipoproteínas beta aumentadas</i>								
Hiperlipidemia familiar combinada	↑	↑	→/↓	IIb/IV	VLDL		USF1?	
Hipertrigliceridemia familiar								
Deficiência de LPL	↑	↑↑↑	↓	I	Quilomícron	LPL	LPL	
Deficiência de apo C-II	↑	↑↑↑	↓	I	Quilomícron	Apo CII	APOC2	
Inibidora de LPL	↑	↑↑↑	↓	I	Quilomícron	Inibidora de LPL		

Deficiência de lipase combinada	↑/ →	↑↑ →/↓	I	Quilomicron	EL/HL/LPL	<i>LMF-I</i>
Não definida	↑/ →	↑↑ →/↓	I/II/IV/V	Quilomícron, VLDL, IDL		Mutações com perda de função em genes únicos (p. ex., <i>GPIHBP1, APOA5</i>) ou pequenas variações cumulativas em múltiplos genes (p. ex., <i>APOA5, LPL, GCKR, APOB</i>)
Hiperlipidemia remanescente (Tipo III)	↑↑	↑↑ →/↓	III	IDL	Apo E-2	<i>APOE</i>
Hipercolesterolemia familiar						
Autossômica dominante						
HF clássica	↑↑	→	→	IIa	LDL	LDLR <i>LDLR</i>
Apo B defeituosa familiar	↑	→	→	IIa	LDL	ApoB <i>APOB</i>
Ganho de função na PCSK9	↑↑↑	→	→	IIa	LDL	PCSK9 aumentada <i>PCSK9^a</i>
Autossômica recessiva						
Hipercolesterolemia autossômica recessiva	↑↑↑	→	→	IIa	LDL	LDLRAP1 <i>LDLRAP1</i>
Diminuição das lipoproteínas alfa						
Doença de Tangier	↓	→/ ↑	↓↓	N/A	ABCA1	<i>ABCA1</i>
Deficiência de apo A-I	→	→/ ↓	↓↓↓	N/A	Apo A-I	<i>APOA1</i>
Variantes da apo A-I	→	→	↓	N/A	Por exemplo, apo A-I Milano	<i>APOA1</i>
Deficiência de LCAT	↓	↑	↓	N/A	LCAT	<i>LCAT</i>
Doença do olho de peixe (deficiência parcial de LCAT)	↓	↑	↓	N/A	LCAT	<i>LCAT</i>
Não definida			↓	N/A	EL	<i>LIPG^a</i>
Aumento das lipoproteínas alfa						
Deficiência de lipase hepática	↑	↑↑	↑	N/A	HDL	HL <i>LIPC</i>
Deficiência de CETP	↓	→	↑↑	N/A	HDL	CETP <i>CETP</i>
Não definida			↑	N/A	HDL	SRB1 <i>SCARB1</i>
Não definida			↑	N/A	HDL	EL <i>LIPG</i>

^aDenota mutação com ganho de função.

Os lipídeos podem se depositar em certos sítios extravasculares na presença de hiperlipidemia significativa. Em certas situações, o sítio e a forma desta deposição lipídica podem ser característicos de uma anormalidade lipídica subjacente ([Tabela 37.6](#))

TABELA 37.6 Manifestações extravasculares da hiperlipidemia

Sítio de deposição extravascular de lipídeo	Tipo de hiperlipidemia
Xantasma (periorbital)	Qualquer forma de hipercolesterolemia; pode ocorrer em concentrações lipídicas normais; comum nas hiperlipidemias devido à colestase
Arcos corneais (ao redor da íris)	<i>Arcus senilis</i> pode ocorrer com o aumento da idade em indivíduos com concentrações lipídicas normais; se presente em um indivíduo < 45 anos, provavelmente denota a presença de uma hiperlipidemia subjacente significativa (usualmente ↑ LDL)
Xantomas tendinosos (ocorre nos tendões extensores das mãos, pés, tendão de Aquiles e tendão patelar)	Praticamente patognomônico da hipercolesterolemia familiar; também encontrado em condições muito raras como a β-sitosterolemia e na xantomatose cerebrotendinosa
Xantomas tuberosos e tuberoeruptivos (ocorre nas superfícies extensoras dos membros; ou seja, cotovelos e joelhos)	Hiperlipoproteinemia remanescente e hipercolesterolemia familiar
Xantomas palmares	Hiperlipidemia remanescente
Xantomas eruptivos (ocorre em forma de brotamentos, particularmente na superfície extensora dos cotovelos e nas nádegas)	Quilomicronemia

DISLIPOPROTEINEMIAS PRIMÁRIAS

Uma dislipoproteinemia primária é uma disfunção herdada do metabolismo das lipoproteínas que pode se manifestar como hiperlipidemia, hipolipidemia ou normolipidemia associada a lipoproteínas de composição anormal ou à distribuição anormal de classes de lipoproteínas normais.

Hipobetalipoproteinemia

O termo “hipobetalipoproteinemia” descreve a situação quando o colesterol plasmático total, as concentrações de colesterol LDL ou apo B são menores que 5° centil. Isso pode ser secundário a uma disfunção subjacente (p. ex., má absorção de gorduras) ou consequência de um defeito herdado no metabolismo de lipoproteínas (hipobetalipoproteinemia primária). A hipobetalipoproteinemia primária engloba três disfunções: abetalipoproteinemia, doença de retenção de quilomícrons e hipobetalipoproteinemia familiar.

Abetalipoproteinemia

Trata-se de uma condição autossômica recessiva bastante rara, primeiramente descrita em 1950 por Bassen e Kornzweig. Em geral, está presente na infância com deficiência de crescimento e diarreia crônica devido à má absorção de gorduras. Outros achados incluem a acantocitose (causada pela composição lipídica anormal na membrana do eritrócito) e a retinite pigmentosa atípica (como resultado de deficiência de vitamina A). As manifestações tardias incluem cegueira noturna e incapacidade neurológica, particularmente ataxia, causada pelas deficiências das vitaminas A e E, respectivamente. O primeiro objetivo do tratamento nesses indivíduos é garantir que a ingestão de vitaminas lipossolúveis seja suficiente, o que pode exigir administração parenteral.

Existe uma ausência plasmática completa de todas as lipoproteínas que contêm a apo B e também da apo B circulante, enquanto as concentrações de HDL e apo A-I correspondem a 50% do normal. A concentração plasmática de colesterol é baixa (em geral, 0,5 a 1,5 mmol/L) e a concentração plasmática de triglicerídeos é muito baixa (< 0,2 mmol/L). Ao microscópio, gotículas lipídicas podem ser vistas em acúmulos intracelulares nos hepatócitos e enterócitos, sugerindo um defeito na montagem de lipoproteínas que contêm a apo B. A causa é atualmente reconhecida como mutações com perda de função no gene *MTP* (p. 740). Na presença de MTP defeituosa, as lipoproteínas que contêm a apo B não são formadas. A má absorção de gorduras e de vitaminas lipossolúveis é resultado da falha na formação de quilomícrons.

Doença de retenção de quilomícrons

A herança da doença de retenção de quilomícrons é provavelmente autossômica recessiva. Ela é caracterizada pela ausência de apo B-48 no plasma e pela perda da resposta lipêmica pós-prandial. Os indivíduos afetados também apresentam baixas concentrações de LDL, HDL e vitaminas lipossolúveis e suas LDL são ricas em triglicerídeos. Eles apresentam má absorção e esteatorreia e, sem suplementação de vitaminas lipossolúveis, desenvolvem disfunção neurológica. Os enterócitos de indivíduos afetados contêm gotículas de gordura e a apo B-48 é observada nos enterócitos por imunocímica. A doença de retenção de quilomícrons é causada por mutações no gene *SAR42*. O produto proteico deste gene é o sar1b, que está envolvido no transporte de quilomícrons através da via secretória do enterócito (p. 732).

Hipobetalipoproteinemia familiar

A hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL) é uma disfunção autossômica codominante que resulta de mutações no gene *APOB* que gera códons de parada prematuros e consequente truncação da apo B. Essas formas truncadas têm capacidade reduzida de se ligar aos lipídeos, o que resulta na secreção de partículas de lipoproteínas pequenas, densas e relativamente pobre em lipídeos. As partículas de lipoproteínas que contêm grandes formas truncadas (apo B-89 e apo B-75) caem na fração VLDL quando secretadas, enquanto aquelas que contêm as menores formas (apo B-29) caem na fração HDL. Há um limiar no tamanho da apo B sob o qual esta não forma uma lipoproteína; este limiar está entre a apo B-28 e a apo B-29. As mutações que produzem formas truncadas de apo B maiores que a apo B-48 são associadas à produção de quilomícrons normais. Formas de apolipoproteína B menores que a B-67 são incorporadas na VLDL na forma normal, mas não são capazes de interagir com os receptores de LDL.

Indivíduos heterozigotos para a FHBL associados às formas truncadas de apo Bs são muitas vezes assintomáticos, mas uma pequena proporção apresenta fezes amolecidas. Espera-se que a concentração plasmática de colesterol LDL nos heterozigotos esteja em torno de 50% dos membros de famílias que não são afetados, mas concentrações em cerca de um terço do normal são observadas na realidade, possivelmente devido à reduzida secreção hepática ou ao aumento da regulação dos receptores de LDL que resultam no aumento da depuração. Alta incidência de doença do fígado gorduroso não alcoólica é reportada nos heterozigotos para a FHBL. A homozigose para a FHBL se assemelha clinicamente à abetalipoproteinemia.

Hiperlipidemia familiar combinada

Esta condição é a disfunção lipídica mais comum em indivíduos que apresentam doença cardíaca isquêmica. É herdada como um traço autossômico dominante, mas geralmente não se manifesta até a idade adulta. Os achados típicos são concentração plasmática elevada de apo B-100 e aumento das concentrações plasmáticas de LDL (colesterol total alto), VLDL (triglicerídeos alto) ou ambas. Diferentes indivíduos em parentesco podem apresentar qualquer um desses fenótipos e, em um único indivíduo, o padrão fenotípico pode se alterar ao longo do tempo. A concentração plasmática de colesterol HDL costuma ser baixa; isso provavelmente é resultado do aumento da transferência de ésteres de colesterol da HDL para as lipoproteínas ricas em triglicerídeos. As partículas de LDL na hiperlipidemia familiar combinada (HFC) tendem a ser menores e mais densas que o usual; assim indivíduos com HFC apresentam um “perfil lipídico aterogênico”, compreendendo elevadas concentrações plasmáticas de triglicerídeos e reduzidas concentrações de colesterol HDL, além de partículas LDL pequenas e densas.

A superprodução de apo B-100 ocorre na HFC, tanto que indivíduos afetados apresentam elevadas concentrações plasmáticas de apo B mesmo quando suas concentrações lipídicas estão normais. O desenvolvimento da hiperlipidemia depende do aumento da disponibilidade de triglicerídeos hepáticos; isso explica a observação de que indivíduos afetados são frequentemente obesos e podem apresentar outros sinais de síndrome metabólica. O fenótipo expresso é reflexo da eficiência pela qual a VLDL é processada nos indivíduos afetados. Assim, indivíduos com um gene *LPL* anormal (pais de crianças com deficiência de LPL) podem aparentar ter HFC em razão da resultante depuração diminuída de VLDL.

Estudos genéticos têm sugerido uma ligação entre a HFC e o gene do fator de transcrição *upstream 1* (*USF1*). Tal fator de transcrição é responsável pelo aumento na regulação da transcrição de uma variedade de genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídeos, incluindo aqueles que codificam a apo A-V.

Hipertrigliceridemia familiar

Algumas famílias apresentam herança Mendeliana de hipertrigliceridemia. Em muitos casos, isso reflete em aumento da VLDL, que eleva moderadamente a concentração de triglicerídeos (4 a 10 mmol/L). Em alguns casos, existe uma hiperlipidemia mais severa (> 10 mmol/L) e quilomicronemia de jejum. A última causa o fenótipo I de Friedrickson, enquanto a hipertrigliceridemia menos severa geralmente causa os padrões dos tipos IIb, IV ou V. A hipertrigliceridemia severa é tipicamente autossômica recessiva e, em adição aos defeitos na LPL e na apo C-II (que são amplamente reconhecidos como causas da hiperlipidemia do tipo I [síndrome de quilomicronemia]), é atualmente reconhecido que mutações com perda de função nos genes *APOA5*, *LMFI* e *GPIHBP1* podem produzir fenótipo similar, geralmente herdados de maneira autossômica recessiva. Em contraste, o efeito cumulativo de múltiplos polimorfismos nos genes *LPL*, *APOA5*, *GCKR* e *APOB* interage com fatores ambientais para produzir hipertrigliceridemia mais moderada e uma variedade de fenótipos de lipoproteínas. Estes incluem IIb, IV, V e, algumas vezes, o tipo III. Os fatores ambientais que interagem com essas variantes genéticas para produzir hipertrigliceridemia de jejum de moderada a severa são os mesmos daqueles que causam a hiperlipidemia secundária; ou seja, diabetes, resistência à insulina ou consumo excessivo de álcool. Na hipertrigliceridemia familiar, as partículas de VLDL são maiores que o normal, além de relativamente deficientes em apo B, o que sugere que um fator importante seja a superprodução de triglicerídeos pelo fígado. A síndrome de quilomicronemia, causada por mutações com perda de função autossômica recessiva em genes isolados, costuma se manifestar na infância, enquanto outras causas de hipertrigliceridemia familiar raramente se manifestam antes da idade adulta.

Em pacientes com concentrações plasmáticas de triglicerídeos > 10 mmol/L no jejum, existe um risco de pancreatite aguda e a redução deste é a prioridade do tratamento, antes de acessar o risco cardiovascular residual. Fibratos ou ácidos graxos ω -3, em combinação com dieta de baixa gordura e prevenção do consumo excessivo de álcool, costumam ser efetivos. Troca de plasma e infusão intravenosa de insulina (para aumentar a atividade da lipoproteína lipase) devem ser usados em casos severos, embora seja limitada a evidência da efetividade para seu uso a longo prazo.

Síndrome quilomicronemia

A síndrome quilomicronemia se manifesta como um xantoma erosivo (Fig. 37.11), lipemia na retina, hepatoesplenomegalia e ataques recorrentes de dor abdominal que podem ser sintomas de pancreatite aguda. As concentrações de triglicerídeos plasmáticos estão marcadamente aumentadas (> 10 mmol/L), as concentrações de colesterol HDL estão muito baixas e os quilomícrons estão presentes em jejum. Três causas hereditárias desta condição têm sido descritas: deficiência de lipoproteína lipase, deficiência de apo C-II e inibidor da lipoproteína lipase familiar. Causas secundárias, incluindo o consumo excessivo de álcool e diabetes tipo 1 recém-diagnosticado, podem produzir um fenótipo muito similar nos indivíduos geneticamente predispostos.

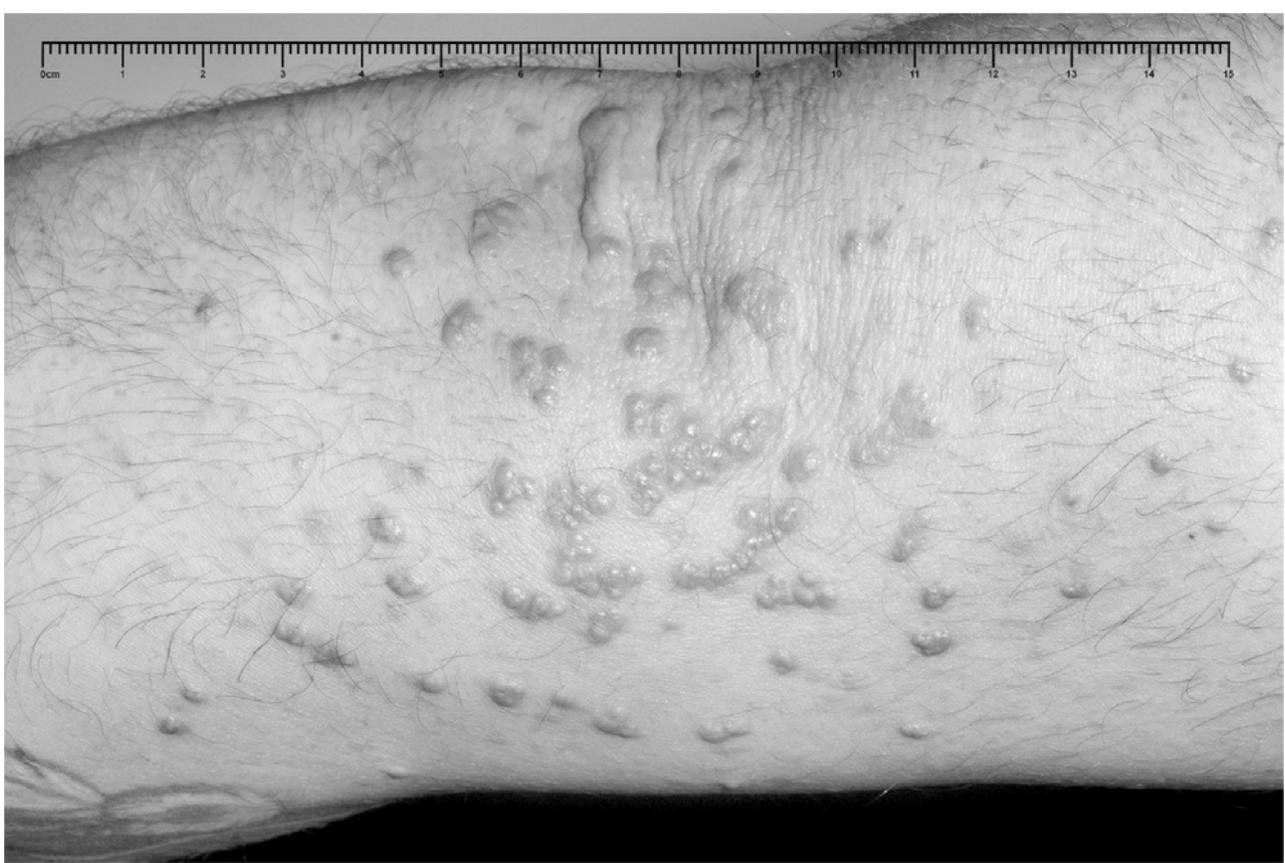


FIGURA 37.11 ■ Xantoma eruptivo no cotovelo.

Deficiência na lipoproteína lipase. Esta é uma condição autossômica recessiva rara com incidência de 1 a cada 1.000.000. A apresentação costuma ser na infância, com dor abdominal recorrente. Os indivíduos afetados podem apresentar concentrações plasmáticas de LPL imunorreativa pós-heparina baixas, normais ou aumentadas, mas sua atividade catalítica é indetectável. Terapias de reposição gênica para as formas mais severas desta condição estão em ensaios clínicos.

Heterozigotos obrigatórios para a deficiência de LPL têm demonstrado baixa atividade plasmática de LPL; alguns podem desenvolver hipertrigliceridemia severa e um pequeno número, pancreatite.

Deficiência de apo C-II. A homozigose para a deficiência de apo C-II tende a se apresentar mais tardiamente e ser um pouco mais leve que a deficiência de LPL. A apo C-II é detectável em cerca de 50% dos indivíduos com deficiência de apo C-II, mas a proteína produzida é incapaz de ativar a LPL. É possível que as concentrações de lipoproteínas ricas em triglicerídeos possam alcançar níveis nos quais a LPL possa hidrolisá-las mesmo na ausência de apo C-II: isso pode responder pela manifestação mais leve da doença quando comparada com aquela vista na deficiência primária desta enzima.

Parentes que são heterozigotos obrigatórios para o gene anormal geralmente apresentam concentrações normais de lipídeos e lipoproteínas. Isso implica que redução de até 50% na concentração de apo C-II não compromete a taxa de depuração de quilomícrons e VLDL.

Inibidor de lipoproteína lipase familiar. Famílias têm sido descritas cujos membros afetados tenham quilomicronemia aparentemente causada por um inibidor de LPL. O defeito parece ser herdado de maneira autossômica dominante. O inibidor não foi identificado.

Hiperlipoproteinemia remanescente

A principal característica da hiperlipoproteinemia remanescente (HR) é o enriquecimento da fração VLDL com colesterol, refletindo um acúmulo de partículas remanescentes, tanto quilomícrons remanescentes como lipoproteínas de densidade intermediária. Esses remanescentes são responsáveis pelo padrão eletroforético anormal, o que deu à condição o seu antigo nome, doença β ampla (tipo III na classificação de Fredrickson), uma vez que uma ampla faixa β é vista em sua eletroforese em vez de duas habituais bandas distintas de pré- β (VLDL) e β (LDL). A hiperlipidemia remanescente é também por vezes referida como disbetalipoproteinemia. Os indivíduos com este transtorno apresentam hiperlipidemia mista, muitas vezes com equivalentes concentrações plasmáticas de colesterol e triglicerídeos.

O defeito predominante encontrado na maioria dos indivíduos com a condição é a presença de apo E2, que exibe herança recessiva. Enquanto a homozigose para a apo E2 é essencial para o acúmulo de partículas remanescentes, esta não é suficiente

para a manifestação da doença. Um fator genético ou ambiental imposto é necessário antes da hiperlipidemia remanescente manifestar-se, tais como a herança concomitante de outra hiperlipidemia primária ou, mais frequentemente, um fator secundário como obesidade, consumo excessivo de álcool, diabetes ou hipotireoidismo. Os 10% de indivíduos com HR que não mostram homozigose para apo E2/2 têm uma variedade de defeitos moleculares, incluindo mutações pontuais que resultam em substituições de aminoácidos nos resíduos 142, 145 ou 146, ou a variante de inserção, apo E-Leiden; alguns carecem totalmente de apo E.

A hiperlipoproteinemia remanescente raramente se apresenta antes da idade adulta. Ela está associada a xantomas característicos, que ocorrem nas dobras palmares (Fig. 37.12) e são praticamente patognomônicos, e xantomas tuberosos ou tuberoeruptivos sobre as superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos (Fig. 37.13). Há aumento do risco de aterosclerose prematura envolvendo o sistema vascular periférico, bem como as artérias coronárias.



FIGURA 37.12 ■ Xantoma palmar.



FIGURA 37.13 ■ Xantomas tuberosos.

Hipercolesterolemia familiar

Este termo abrange um grupo de doenças causadas devido a mutações que acarretam em depuração reduzida de LDL pelo receptor de LDL, resultando em marcada hipercolesterolemia e aterosclerose prematura. A hipercolesterolemia familiar “clássica” (HF) é decorrente de mutações no gene *LDLR*. Mutações autossômicas dominantes são agora reconhecidas em três genes que causam as condições denominadas coletivamente de hipercolesterolemia autossômica dominante (ADH), a qual inclui a HF clássica. Outro *locus* do gene foi recentemente associado ao fenótipo clínico, mas o gene causal ainda não foi identificado. Uma condição autossômica recessiva rara também foi descrita com um fenótipo clínico e bioquímico semelhante. As quatro doenças claramente definidas que resultam em HF são as seguintes:

- HF clássica – ADH 1
- Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar – ADH 2
- Mutação com ganho de função na PCSK9 – ADH 3
- Mutação com perda de função na LDLRAP1 – hipercolesterolemia autossômica recessiva.

Hipercolesterolemia familiar clássica (HF). Esta é a mais grave das hiperlipidemias no que diz respeito à propensão dos indivíduos afetados e não tratados para desenvolver aterosclerose. Ela se manifesta no heterozigoto como hipercolesterolemia marcada, devido à alta concentração de colesterol LDL e à doença cardiovascular prematura. Heterozigotos para HF é uma das doenças metabólicas hereditárias mais comuns, com frequência de cerca de 1 a cada 500 na maioria das populações. Xantomas tendinosos nos tendões extensores dos dedos (Fig. 37.14) e nos tendões de Aquiles (Fig. 37.15) ocorrem em aproximadamente 70% dos heterozigotos não tratados e sua presença nos indivíduos afetados ou parentes de primeiro grau auxilia no diagnóstico clínico, que se baseia em critérios definidos pela *Simon Broome Trust* (Quadro 37.1).



FIGURA 37.14 ■ Xantomas nos tendões extensores dos dedos.



FIGURA 37.15 ■ Xantomas no tendão de Aquiles.

QUADRO 37.1

Critérios diagnósticos para a hipercolesterolemia familiar (HF)

Um diagnóstico definitivo da HF utilizando os critérios de Simon Broome^a requer:

- Colesterol sérico > 7,5 mmol/L (> 6,7 mmol/L em crianças < 16 anos) ou colesterol LDL > 4,9 mmol/L (> 4,0 mmol/L em crianças < 16 anos), mais
- Xantomas tendinosos em um parente de primeiro ou segundo grau

Ou

- Evidência com base em exames de DNA para mutação nos genes LDLR, APOB ou PCSK9

Um possível diagnóstico de HF requer:

- Concentração sérica de colesterol > 7,5 mmol/L (> 6,7 mmol/L em crianças < 16 anos) ou colesterol LDL > 4,9 mmol/L (> 4,0 mmol/L em crianças < 16 anos) mais

- Histórico familiar de infarto do miocárdio antes dos 60 anos de idade em um parente de primeiro grau ou antes dos 50 anos em um parente de segundo grau

Ou

- Concentração sérica de colesterol > 7,5 mmol/L (6,7 mmol/L em crianças < 16 anos) em um parente de primeiro ou segundo grau

^a Simon Broome Trust mantém um registro de pacientes com HF no Reino Unido. Nomeado após um paciente com a condição.

Com base na frequência do estado heterozigoto, o homozigoto para a HF teria incidência esperada de 1 em 1.000.000. A maior parte dos indivíduos aparentemente homozigotos para a HF consiste, na verdade, em heterozigotos combinados. A hipercolesterolemia é muito mais grave em indivíduos com mutações nos dois genes; xantomas cutâneos ocorrem com frequência na infância e a doença arterial coronariana pode se apresentar durante a primeira década de vida. A aférese de LDL tem agora se tornado o tratamento padrão para esses pacientes, em adição a fármacos redutores de lipídeos e dieta. Isso pode aumentar significativamente a expectativa de vida, principalmente se a doença for diagnosticada em uma idade jovem.

A HF clássica, que corresponde em 80% a 90% dos doentes com hipercolesterolemia familiar, se deve a mutações no gene do receptor de LDL. Cerca de 20 mutações comuns são responsáveis por 50% dos casos; no entanto, mais de 1.200 mutações já foram descritas, incluindo uma variedade de mutações intrônicas patogênicas.

In vitro, demonstrou-se que as células de heterozigotos para a HF têm cerca de metade do número de receptores funcionais de LDL do que as células de indivíduos normais. O efeito dessa deficiência de receptores funcionais de LDL funcionais *in vivo* é que a concentração plasmática de colesterol LDL está aumentada em aproximadamente duas vezes o nível normal, devido a uma combinação de redução da captação de LDL e sua superprodução. A superprodução de LDL é resultado de um defeito na captação hepática de IDL pelo receptor de LDL; conseqüentemente, a conversão extracelular de IDL em LDL está aumentada. A síntese hepática de colesterol é também regulada positivamente por causa da redução da captação de colesterol mediada pelo LDLR.

Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar (FDB). Esta é uma disfunção autossômica codominante que resulta de uma anormalidade no domínio de ligação da apo B-100 ao LDLR. A maioria dos casos se deve a mutações no códon para o aminoácido 3.500 no gene *APOB*, em que substituições de arginina por glutamina e arginina por triptofano foram descritas. Foi mostrado que a substituição de arginina por glutamina altera a conformação da região C terminal, o que resulta na ligação reduzida ao LDLR. Foram descritas outras mutações com efeitos menos severos sobre a capacidade da apo B de se ligar aos receptores de LDL. A FDB é fenotipicamente muito semelhante à HF clássica; indivíduos afetados têm elevadas concentrações plasmáticas de colesterol total e LDL, mas a hipercolesterolemia costuma ser menos grave e os xantomas tendinosos são menos comuns.

Mutações com ganho de função na PCSK9. Esta variante da HF foi caracterizada através do estudo de famílias que eram fenotipicamente semelhantes à HF clássica e FDB. Ela demonstrou ser causada por mutações de ganho de função no gene que codifica para pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Essas mutações aumentam a taxa pela qual a PCSK9 degrada os receptores de LDL, resultando em expressão reduzida desses receptores na superfície da célula. Tais mutações estão associadas a um fenótipo clínico mais grave, com indivíduos afetados apresentando elevadas concentrações plasmáticas de colesterol LDL e doença vascular mais agressiva que as observadas na HF clássica.

Hipercolesterolemia autossômica recessiva. Pacientes com hipercolesterolemia autossômica recessiva (ARH) fenotipicamente se assemelham aos homozigotos da HF clássica. Eles apresentam xantomas grandes (tendinosos, tuberosos, planares) que se apresentam na infância e desenvolvem aterosclerose prematura, particularmente das artérias coronárias e carótidas. Eles também desenvolvem estenose aórtica. As concentrações plasmáticas de colesterol LDL em pacientes com ARH são geralmente mais elevadas que aquelas encontradas na HF clássica, mas não tão elevadas como as observadas em indivíduos homozigotos para a HF.

A hipercolesterolemia autossômica recessiva resulta de uma mutação no gene *LDLRAP1*. A proteína LDLRAP1 regula a endocitose mediada por receptores de LDL depois que a LDL se liga ao receptor e este processo é defeituoso na ARH. Heterozigotos obrigatórios para ARH que carregam uma única mutação patogênica no gene *LDLRAP1* apresentam concentrações plasmáticas normais de colesterol LDL.

Hipercolesterolemia patogênica

A hipercolesterolemia é mais comum nas sociedades ocidentais do que seria esperado, devido à frequência das perturbações monogênicas individuais discutidas anteriormente. O restante dos indivíduos com hipercolesterolemia primária é, portanto, referido como portador de hipercolesterolemia poligênica. O termo “poligênica” é usado porque a base genética dos indivíduos afeta a extensão pela qual o metabolismo de lipoproteínas será influenciado por fatores ambientais.

Os distúrbios monogênicos estão associados ao mesmo aumento do risco de aterosclerose em diferentes populações. No entanto, a frequência com que a hipercolesterolemia poligênica ocorre em diferentes populações varia amplamente, assim como a incidência da doença da artéria coronária. As populações com uma elevada concentração plasmática média de colesterol têm alta taxa de doença coronariana. Acredita-se que a diferença entre as populações na frequência de hipercolesterolemia reflete um ou mais fatores ambientais, o mais óbvio sendo a dieta e, em particular, o teor de gordura saturada na dieta.

A frequência com que a hipercolesterolemia poligênica é diagnosticada em uma população depende do valor tomado como o ponto de corte superior para um colesterol “normal”. Caso haja utilização de 5 mmol/L, cerca de 50% da maioria das populações adultas será classificada como hipercolesterolêmicas, visto que a concentração média de colesterol na população é, em geral, 5,5 a 6,0 mmol/L em muitos países ocidentais. Neste nível, o risco de doença cardiovascular já é o dobro do de uma população com valor médio de colesterol < 4,0 mmol/L; por isso, uma definição estatística de “normal” com base nos valores da população é inútil. Laboratórios costumam se referir a metas de colesterol “ideais”. No Reino Unido, tais metas são atualmente de colesterol total < 4,0 mmol/L e de colesterol LDL < 2,0 mmol/L.

Hipoalfalipoproteinemia

A hipoalfalipoproteinemia consiste em disfunções da síntese e secreção de lipoproteínas que contêm apo A. Com a exceção da apo AI Milano (a seguir), todas as outras causas genéticas de hipoalfalipoproteinemia familiar estão associadas a certo grau de aumento do risco cardiovascular.

Estrutura anormal da apolipoproteína A

O rastreamento populacional da variação estrutural na apo A-I revelou pelo menos 11 variantes. A melhor descrita é a apo A-I Milano, que está associada à baixa concentração de HDL (HDL2), mas nenhum aumento na incidência de aterosclerose. A apolipoproteína A-I Milano resulta da substituição de cisteína por arginina na posição 173, que tem o efeito de alterar a propriedade física de uma das regiões helicoidais anfipáticas envolvidas na ligação dos lipídeos e que também possibilita as ligações dissulfeto com outras proteínas. Dímeros de apo A- II e a apo E foram observados. Além disso, a atividade da LCAT está reduzida.

Deficiência de apo A-I

Pelo menos três tipos de deficiência de apo A-I foram descritos, todos associados à opacificação da córnea e doença cardíaca coronária prematura. Heterozigotos têm 50% das concentrações normais de HDL. A HDL é praticamente indetectável em homozigotos. Em um tipo existe apenas a deficiência de apo A-I, outro apresenta deficiência de apo C-III e tem baixas concentrações plasmáticas de triglicédeos. O gene *APOC3* está localizado 3' ao gene *APOA1*, mas na orientação oposta. Esses dois genes são geralmente transcritos de forma convergente a partir de cadeias opostas de DNA. Em pacientes com deficiência combinada de apo A-I e de apo C-III, uma inversão de 5,5 kb contendo partes dos genes *APOA1* e *APOC3* foi identificada. Em uma terceira forma, há deficiência de apo A-I, apo C-II e também de apo-IV. Estes podem apresentar má absorção de gorduras devido à deficiência de apo A-IV.

Disfunções do metabolismo de HDL (Quadro 37.2)

Doença de Tangier

A doença de Tangier é uma condição autossômica recessiva rara, caracterizada por armazenamento de ésteres de colesterol nos macrófagos. Esta é responsável pela aparência laranja das amígdalas. A esplenomegalia também ocorre e está muitas vezes acompanhada por ligeira trombocitopenia e reticulocitose, mas hepatomegalia e linfadenopatia são características menos constantes. Opacificação da córnea pode ocorrer e muitos indivíduos afetados apresentam alguma disfunção neurológica.

QUADRO 37.2

Disfunções herdadas que afetam o colesterol HDL

Aumento do colesterol HDL

- Deficiência de lipase hepática^a
- Deficiência de CETP

Redução do colesterol LDL

- Deficiência de apo A-I^a
- Variantes da apo A-I; por exemplo, apo A-I Milano
- Deficiência de LPL
- Deficiência de apo C-II^a
- Doença de Tangier
- Deficiência familiar de LCAT^a
- Doença do olho de peixe^a

^aAssociado à aterosclerose prematura.

As concentrações plasmáticas de colesterol total são baixas (em geral, < 3 mmol/L), mas, ao contrário dos estados de deficiência da apo B, as concentrações plasmáticas de triglicerídeos são normais ou aumentadas. Praticamente nenhum colesterol HDL está presente (< 0,1 mmol/L) e apenas partículas de pré-β1HDL são detectáveis no plasma. As concentrações de apo A-I e apo A-II são em torno de 1 a 3% e 5%, respectivamente, dos valores encontrados em indivíduos normais. Um aumento da pró-apo A-I pode ser demonstrado por focalização isoelétrica, mas o rápido catabolismo da pró-apo A-I resulta em conversão reduzida para sua forma madura e, conseqüentemente, em baixas concentrações plasmáticas de apo A-I. Embora pareça que os pacientes com a doença de Tangier estão sob maior risco cardíaco, o nível de risco varia entre as famílias afetadas e não é tão elevado como previsto a partir de estudos epidemiológicos com base nas suas concentrações plasmáticas de colesterol HDL. Isso pode estar relacionado com baixas concentrações de colesterol LDL, mas trombocitopenia e relativa hiporreatividade das plaquetas também podem ser fatores importantes.

A doença de Tangier é causada pela perda de função da proteína reguladora do efluxo de colesterol, ABCA1, resultado de mutações no gene *ABCA1*. Homozigotos para mutações neste gene apresentam maior risco de doença coronariana em comparação com os indivíduos não afetados. Os indivíduos heterozigotos têm risco intermediário.

Deficiência familiar de lecitina-colesterol aciltransferase

A deficiência familiar da LCAT é uma condição autossômica recessiva. O gene de *LCAT* está localizado no cromossomo 16; mutações neste gene em associação à ausência de atividade de LCAT resultam em deficiência familiar da LCAT. As características clínicas desta doença incluem opacidades corneanas, anemia hemolítica, proteinúria, elevadas concentrações plasmáticas de triglicerídeos e baixas concentrações de colesterol HDL. Apesar das baixas concentrações de colesterol HDL, a aterosclerose prematura é raramente vista. Portadores heterozigotos não apresentam características clínicas, mas têm concentrações de colesterol HDL de cerca de 50% do normal.

A deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase resulta na incapacidade de esterificação do colesterol livre no plasma e, portanto, no acúmulo de colesterol livre em todas as frações de lipoproteínas. Partículas de lipoproteínas podem também ser de tamanho ou formato anormais, bem como em sua composição; assim, as partículas de HDL são ou em formato de disco ou de partículas esféricas muito pequenas, semelhantes à HDL recém-secretada. A lipoproteína X é detectável na eletroforese.

Doença do olho de peixe

A doença do olho de peixe é autossômica recessiva, resultante de mutações no gene *LCAT*. Em contraste com a deficiência familiar da LCAT, há atividade de LCAT detectável. A opacidade da córnea que dá aos olhos a aparência de olhos de peixes mortos foi descrita em associação a baixas concentrações de colesterol HDL (aproximadamente 10% do normal). A LDL é enriquecida em triglicerídeos; a concentração de VLDL está aumentada, mas sua composição é normal.

Deficiência de lipase de triglicerídeos hepática

Vários casos familiares de deficiência HL foram relatados e a herança parece ser autossômica recessiva, com heterozigotos mostrando um fenótipo intermediário. Os homozigotos têm grave hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e aumento nas concentrações de IDL, produzindo um fenótipo similar ao de hiperlipidemia do tipo III ou remanescente. A deficiência de HL é diagnosticada pela ausência de atividade de HL pós-heparina. A apolipoproteína A-I e as concentrações de colesterol HDL estão ligeiramente elevadas, com partículas de HDL sendo anormalmente HDL2 ricas em triglicerídeos. A doença vascular prematura tem sido relatada na deficiência de HL, embora o papel exato da HL no desenvolvimento de aterosclerose permaneça incerto, assim como maior atividade da HL (p. ex., secundária ao uso de esteroides anabolizantes) pode também resultar em aumento da doença vascular.

Deficiência da proteína de transferência de colesterol esterificado

Várias mutações do gene *CETP* que causam deficiência de CETP têm sido descritas. Indivíduos homocigotos deficientes de CETP apresentam altas concentrações plasmáticas de colesterol HDL, apo A-I, apo A-II e apo E. As concentrações plasmáticas de colesterol HDL são geralmente > 3 mmol/L em indivíduos homocigotos que têm completa ausência da atividade da CETP, valores entre 2 a 2,5 mmol/L são geralmente vistos em heterocigotos. Estes sujeitos também apresentam redução em cerca de 40% nos níveis de colesterol LDL e apo B. A deficiência na proteína de transferência de colesterol esterificado é relativamente comum no Japão, onde é responsável por cerca de metade de todos os casos de hiperalfalipoproteinemia, mas é rara em caucasianos. Há evidências de que, quando associada à alta concentração de HDL no plasma, a deficiência de CETP protege contra o desenvolvimento de ateroma. Com base nisso, fármacos que inibem a CETP têm sido desenvolvidos: estes produzem aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol HDL em mais de 100% e queda nas concentrações de colesterol LDL em cerca de 40%. Em razão da complexa relação entre a atividade da CETP, concentrações de HDL e a aterosclerose, o efeito desses agentes sobre os desfechos cardiovasculares terá de ser testado em ensaios clínicos antes de esclarecer se a inibição da CETP tem valor terapêutico.

HIPERLIPIDEMIAS ADQUIRIDAS

A hiperlipidemia adquirida, ou secundária, é causada por alterações no metabolismo das lipoproteínas, resultantes de outro estado de doença ou de terapia medicamentosa. O tratamento da doença subjacente ou a interrupção do uso da substância causadora pode corrigir a hiperlipidemia. No entanto, em alguns casos, tais como doença renal crônica ou diabetes, em que o metabolismo permanece perturbado apesar do tratamento, a hiperlipidemia pode persistir. Nessas condições, o risco vascular aumentado é uma função de alterações tanto qualitativas como quantitativas nas lipoproteínas plasmáticas. Em particular, há uma forma de LDL pequena e densa que é mais facilmente oxidada e, conseqüentemente, mais aterogênica. Portanto, o risco cardiovascular continua a ser superior ao predito a partir das medições isoladas de colesterol e de triglicérides. As hiperlipidemias secundárias estão resumidas no [Quadro 37.3](#).

QUADRO 37.3

Causas mais comuns de hiperlipidemia secundária

Hipercolesterolemia (↑ LDL^a)

- Hipotireoidismo
- Síndrome nefrótica
- Imunoglobulinas^b
- Colestase
- Anorexia nervosa
- Medicamentos
 - Ciclosporina
 - Sirolimus
 - Antiepiléticos (também ↑ HDL)

Hipertriglicéridemia^c (↑ VLDL)

- Diabetes melito
- Doença renal crônica
- Obesidade
- Álcool
- Hipotireoidismo
- Imunoglobulinas^b
- Medicamentos
 - Estrógenos
 - Corticoides
 - Progestágenos
 - Inibidores de protease
 - Retinoides
 - Antipsicóticos de segunda geração

Hiperlipidemia mista (↑ VLDL, ↑ LDL)

- Hipotireoidismo
- Síndrome nefrótica
- Imunoglobulinas^b

^aExceto colestase, na qual há aumento em uma lipoproteína anormal, a lipoproteína X.

^bA presença de imunoglobulinas anormais, como ocorre no mieloma múltiplo, em gamopatias monoclonais benignas e no lúpus eritematoso sistêmico, pode aumentar o padrão de anormalidade da lipoproteína por se ligarem às lipoproteínas, enzimas ou receptores, prejudicando assim o metabolismo normal das lipoproteínas.

^cGeralmente acompanhada por baixa HDL.

Xantomos podem ocorrer na hiperlipidemia adquirida assim como nos distúrbios lipídicos primárias, com o mesmo padrão de anormalidades lipídicas: assim, xantomos erosivos ocorrem na síndrome de quilomicronemia, independentemente de qual seja a sua etiologia. A deposição cutânea de lipídeos corados pode ocorrer na presença de lipoproteínas anormais, tais como lipoproteína X na colestase (ver adiante) ou onde imunoglobulinas monoclonais ligam-se a lipoproteínas ou aos seus receptores e interferem no metabolismo lipídico, assim como pode ocorrer na gamopatia monoclonal de significância indeterminada (GMSI) e no mieloma múltiplo.

Diabetes melito

O diabetes mal controlado dá origem à hipertrigliceridemia. Em ambos os tipos de diabetes, há deficiência de insulina, tanto em termos absolutos no diabetes tipo 1 quanto em termos relativos no diabetes tipo 2. A insulina ativa a lipoproteína lipase e, portanto, melhora a depuração das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, mas tem o efeito oposto sobre a HSL do tecido adiposo. Assim, na deficiência de insulina, há, além de redução da depuração, aumento do influxo dos ácidos graxos livres para o fígado, conduzindo ao aumento da síntese hepática de triglicerídeos.

No diabetes controlado, embora as concentrações plasmáticas totais de colesterol e triglicerídeos possam ser normais, há, muitas vezes, uma importante dislipidemia, por vezes referida como “fenótipo aterogênico de lipoproteína”. A concentração plasmática de colesterol HDL costuma ser baixa ($< 1,1$ mmol/L) e a de triglicerídeos é elevada ($> 1,7$ mmol/L). Este padrão é indicativo da presença de partículas pequenas e densas de LDL, que são mais suscetíveis à oxidação e mais aterogênicas. Foi demonstrado que as apolipoproteínas AI, A-II, B, CI e E tornam-se glicadas em pacientes com diabetes: é possível que a glicação afete a captação normal de partículas remanescentes, resultando na sua persistência na circulação com consequências aterogênicas.

A base genética em que hiperlipidemia secundária é sobreposta afetar a sua gravidade; por exemplo, pacientes diabéticos que manifestam quilomicronemia de jejum estão mais predispostos a desenvolver hipertrigliceridemia primária subjacente.

Hipotireoidismo

Várias alterações lipídicas podem ocorrer em pacientes com hipotireoidismo não tratado, mas a mais comum é o aumento na concentração plasmática de colesterol LDL. Isso é uma consequência da redução de receptores de LDL, resultando em redução da depuração da LDL. A atividade da lipoproteína lipase também pode ser prejudicada no hipotireoidismo, o que explica a hipertrigliceridemia, que às vezes ocorre.

Uma vez que tanto o hipotireoidismo subclínico como o evidente são relativamente comuns, é imperativo que todos os indivíduos que tenham hiperlipidemia sejam examinados para hipotireoidismo. Se ele apresentar hipotireoidismo, o tratamento com tireoxina deve ser instituído. Se este não tiver doença cardiovascular, o perfil lipídico deve ser novamente checado, assim que o estado eutiroideo for recuperado, antes que se tome uma decisão sobre o tratamento de redução de lipídeos. Se o indivíduo já apresentar doença cardiovascular quando o hipotireoidismo for diagnosticado, pode ser imprudente atrasar a instituição de terapias hipolipemiantes, mas esta deve ser instituída com cautela, visto que o hipotireoidismo aumenta o risco da ocorrência de efeitos adversos musculares induzidos por estatinas.

Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica de longa evolução está associada à aterosclerose acelerada; assim, o tratamento para a redução lipídica geralmente será necessário. Há evidências de que, na síndrome nefrótica, a hiperlipidemia possa piorar a função renal: foi demonstrado *in vitro* que a LDL oxidada afeta as células mesangiais e acelera a glomeruloesclerose. A hiperlipidemia que ocorre na síndrome nefrótica é mais comumente a hipercolesterolemia, mas a hiperlipidemia mista também ocorre. A hipercolesterolemia é resultado do excesso de produção hepática de apo B-100 como parte do aumento da síntese proteica hepática que geralmente ocorre nessa condição. A atividade da hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase também está aumentada. O aumento dos triglicerídeos se deve à remoção reduzida de quilomícrons e VLDL devido à atividade defeituosa da lipoproteína lipase. A HDL pode ser perdida na urina e, dependendo se o aumento de sua síntese corresponde ou não a sua taxa de perda, a concentração plasmática de colesterol HDL pode ser baixa, normal ou ocasionalmente alta.

Doença renal crônica

Pacientes com doença renal crônica (DRC) têm risco muito alto de desenvolver doença cardiovascular. A anormalidade lipídica mais comumente observada é a hipertrigliceridemia; o perfil de lipoproteína é caracterizado por alta concentração de lipoproteínas que contêm a apo B-48 e suas partículas remanescentes derivadas do intestino. A composição das lipoproteínas

também está alterada. A concentração de apo C-III das lipoproteínas ricas em triglicerídeos é aumentada e, uma vez que a apo C-III inibe tanto a lipoproteína lipase como a captação hepática de quilomícrons e VLDL remanescentes, isso resulta em aumento das concentrações plasmáticas de triglicerídeos. Embora o colesterol total possa estar relativamente “normal”, a maior parte da LDL é pequena, densa e, portanto, aterogênica. Embora a hipertrigliceridemia esteja geralmente presente, a maior evidência para a redução do risco de doença cardiovascular por modificação lipídica é por meio da utilização de inibidores da HMGCoA redutase (estatinas), que reduzem a LDL, mesmo que apresentem relativamente pouco efeito sobre os triglicerídeos plasmáticos.

Transplante renal

Após o transplante, a hiperlipidemia que acompanha a insuficiência renal pode ser corrigida, mas isso nem sempre ocorre. Além disso, a terapia imunossupressora, incluindo corticosteroides, pode, por si só, causar hiperlipidemia. O grau de hipercolesterolemia é frequentemente maior com o uso de sirolimus e ciclosporina do que com tacrolimus. Assim, indivíduos pós-transplantados permanecem em alto risco de doença cardiovascular e, uma vez que tenham sido hiperlipidêmicos, antes do transplante, a terapia para redução lipídica se justifica. No entanto, é necessário cuidado devido às interações bem documentadas entre ciclosporina e as estatinas ou fibratos.

Doenças hepáticas

O fígado desempenha papel central no metabolismo de lipoproteínas. Além disso, a única forma fisiológica significativa que o corpo tem de excretar o colesterol ocorre por sua secreção na bile.

A colestase é frequentemente acompanhada por hiperlipidemia mista, devido ao acúmulo de lipoproteínas remanescentes. A lipoproteína X é encontrada exclusivamente na colestase. Esta lipoproteína contém ácidos biliares, apo C, apo D, albumina e colesterol e, enquanto ela se insere na mesma faixa de densidade da LDL, ao contrário de todas as outras lipoproteínas, ela migra para o cátodo na eletroforese de lipoproteínas. O potencial aterogênico da lipoproteína X é indefinido; quando presente em quantidades maciças (colesterol > 50 mmol/L), a lipoproteína X é associada à hiperviscosidade. Na colestase, a concentração plasmática de Lp(a) é baixa e a de colesterol HDL é alta; essas anormalidades podem, em parte, explicar o fato de a colestase geralmente não estar associada ao elevado risco cardiovascular.

A doença do fígado gorduroso não alcoólica (NAFLD ou esteatose hepática) é uma manifestação de uma síndrome metabólica e, como tal, está associada ao aumento do risco cardiovascular. A dislipidemia associada à esteatose hepática é a hipertrigliceridemia ou a hiperlipidemia mista; está frequentemente associada a moléculas de LDL pequenas e densas. Como a condição ocorre em famílias, é difícil de distinguir da hiperlipidemia combinada familiar. Indivíduos com NAFLD podem apresentar atividade anormal das enzimas hepáticas plasmáticas (em especial, o aumento das transaminases) e, portanto, é preciso ter cautela ao iniciar o tratamento com agentes hipolipemiantes. No entanto, devido ao aumento do risco cardiovascular, o tratamento é necessário. As estatinas são geralmente os fármacos de primeira escolha, a não ser que hipertrigliceridemia grave esteja presente, criando risco de pancreatite. Ainda que seja necessário monitorar as enzimas hepáticas, o tratamento é geralmente seguro e, em alguns indivíduos, a normalização do perfil lipídico resulta em redução da atividade das aminotransferases.

Álcool

O álcool causa hipertrigliceridemia em indivíduos suscetíveis. Isto resulta de uma combinação entre a maior produção e a remoção inadequada de VLDL. Em casos graves, isso pode resultar em quilomicronemia, que pode desencadear a pancreatite aguda.

Os estudos epidemiológicos sugeriram que a ingestão moderada de álcool (não mais de 1 a 2 doses por dia) está associada à mortalidade mais baixa do que qualquer ingestão mais elevada de álcool ou sua abstinência. Tal ingestão moderada está associada ao aumento dos níveis plasmáticos de colesterol HDL, o que pode ser responsável pela aparente proteção cardiovascular.

Hiperlipidemias relacionadas com medicamentos

Vários medicamentos, incluindo agentes anti-hipertensivos (β -bloqueadores, tiazidas), corticosteroides, esteroides sexuais, imunossupressores, antipsicóticos de segunda geração e medicamentos antirretrovirais, podem afetar as concentrações de lipoproteínas.

O efeito de anti-hipertensivos no perfil lipídico tem sido extensivamente estudado desde que ensaios iniciais de hipertensão demonstraram que a redução eficaz da pressão sanguínea diminuiu a incidência de acidentes vasculares cerebrais, mas não a de doença coronária cardíaca. O efeito de β -bloqueadores depende de sua seletividade: os não seletivos (p. ex., propranolol) e os β -bloqueadores β_1 -seletivos (p. ex., atenolol) elevam os triglicéridos plasmáticos e diminuem a HDL; enquanto os β -bloqueadores com atividade simpatomimética intrínseca (p. ex., pindolol) são neutros contra os lipídeos. A hiperlipidemia associada à terapia com diuréticos parece ser causada pela atividade α -adrenérgica provocada por esses fármacos; as dosagens baixas (p. ex., 2,5 mg de bendroflumetiazida) agora utilizadas para o tratamento da hipertensão têm um efeito negligenciável sobre o perfil lipídico.

O tratamento com glicocorticoides resulta em aumento das concentrações plasmáticas de LDL, HDL e triglicéridos. Os estrógenos aumentam a secreção de VLDL hepática e aumentam a HDL (HDL2). Em mulheres na pós-menopausa, eles também reduzem o LDL. Progestágenos, por outro lado, causam a diminuição da HDL (em especial, HDL2) e o aumento da LDL. Tanto com os contraceptivos orais como com a terapia de reposição hormonal, a magnitude das mudanças nos valores de lipoproteínas depende da dose, da via de administração, do tipo de estrogênio ou progestágeno envolvido, além do fato de ser ou não um indivíduo com hiperlipoproteinemia subjacente. O uso de estrogênio por via oral resulta na exposição do fígado a doses suprafisiológicas de estrogênio, com estimulação da síntese hepática de lipoproteínas. A hipertrigliceridemia grave pode ser precipitada pelo uso de estrógeno por via oral em indivíduos suscetíveis, que podem apresentar concentrações plasmáticas normais de triglicéridos ou apenas hipertrigliceridemia leve quando não estão usando estrogênio por via oral ou fazendo terapia de reposição hormonal tópica (*patch*). Dos progestágenos, os derivados da 19-nortestosterona (p. ex., noretisterona ou levonorgestrel) são consideravelmente mais androgênicos que os progestágenos C21 (p. ex., acetato de medroxiprogesterona, didrogesterona) e resultam em maiores reduções nas concentrações plasmáticas de HDL.

O tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrógeno, que apresenta efeitos agonistas e antagonistas ao estrógeno, tem efeito predominantemente agonista no fígado e, portanto, pode causar hipertrigliceridemia severa.

Dentre os fármacos imunossupressores, tanto os inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) como os inibidores que não inibem a calcineurina (sirolimus) podem causar hiperlipidemia, que, na maioria dos indivíduos, consiste em um aumento isolado das concentrações plasmáticas de LDL.

A hipertrigliceridemia é um efeito colateral comum da segunda geração de substâncias antipsicóticas, incluindo clozapina, olanzapina e quetiapina. Esta pode ser grave e casos de pancreatite, que podem ser resultantes da hipertrigliceridemia, têm sido relatados.

O tratamento com medicamentos antirretrovirais é frequentemente associado à dislipidemia. A combinação de - redistribuição de gordura, resistência à insulina e dislipidemia observada em indivíduos sob tratamento antirretroviral é referida como “síndrome de lipodistrofia”. A redistribuição de gordura é caracterizada pela perda de gordura subcutânea e seu conseqüente acúmulo intra-abdominal. Isso está associado a regimes contendo inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa de nucleosídeos, enquanto a resistência à insulina e a dislipidemia são particularmente associadas ao uso dos inibidores da protease. É necessário cuidado no tratamento de dislipidemia nesses indivíduos, visto que uma variedade de terapias antirretrovirais interage com tratamentos para redução de lipídeos.

HIPOLIPIDEMIA ADQUIRIDA

Hipolipidemia adquirida ou secundária é muito menos comum que a equivalente hiperlipidemia. Ela ocorre na caquexia, na má absorção, no hipertireoidismo, na desnutrição, na insuficiência hepática e em alguns tipos de malignidade. Não é de conseqüência clínica direta, sendo apenas uma manifestação da condição subjacente.

A terapia medicamentosa também pode causar hipolipidemia. O excesso de tireoxina irá causar redução no colesterol total, imitando o observado na tireotoxicose. Foi relatado que alguns medicamentos, incluindo os fibratos e as tiazolidinodionas, ocasionalmente provocam uma imprevisível e profunda queda paradoxal da concentração plasmática de colesterol HDL em indivíduos suscetíveis.

INVESTIGAÇÃO DAS DISFUNÇÕES LIPÍDICAS

A simples aparência de uma amostra de soro ou plasma pode indicar um distúrbio lipídico. Quilomícrons e VLDL são grandes o suficiente para dispersar a luz. Quilomícrons são menos densos que o plasma e vão formar uma camada sobre a superfície de uma amostra deixada em repouso a 4°C durante a noite. Se estiver presente em grandes quantidades, a VLDL fará a amostra parecer opalescente.

Colesterol total

É a medida de estado lipídico mais comumente utilizada. Tem sido usada extensivamente em estudos epidemiológicos e pode ter alguma utilidade no acompanhamento do tratamento. No entanto, é insuficiente no diagnóstico de distúrbios lipídicos ou como a única medida antes do início do tratamento. Um perfil completo de lipídeos em jejum, incluindo triglicerídeos e colesterol HDL, deve ser medido pelo menos uma vez para evitar a falha no diagnóstico de dislipidemias significativas associadas ao colesterol total normal. Colesterol LDL, colesterol não HDL e medições da apo B podem apresentar benefícios na avaliação do risco cardiovascular e na adequação do tratamento.

O colesterol é geralmente mensurado por métodos enzimáticos usando a colesterol oxidase. Embora a CV analítica seja baixa (em geral, < 3%), a variação biológica intraindividual é de cerca de 5% e, por isso, é importante observar que a diferença crítica entre medições consecutivas na terapia de monitoramento pode ser de aproximadamente 0,8 mmol/L. A realização ou não de jejum faz pouca diferença ($\pm 3\%$) nas mensurações.

Triglicerídeos

Os triglicerídeos aumentam até 2 a 3 vezes após uma refeição e, assim, as amostras devem ser coletadas após uma noite de jejum (> 12 h), a fim de se evitarem dificuldades de interpretação resultantes da presença de quilomícrons ou quilomícrons remanescentes. A maior parte dos métodos envolve a hidrólise de triglicerídeos e a mensuração do glicerol livre liberado. A eliminação do glicerol não é realizada rotineiramente. Em certas circunstâncias, tais como nos pacientes com diabetes melito não controlado, em hemodiálise ou nas raras deficiências recessivas de glicerol quinase ligadas ao X, o conteúdo de glicerol da amostra pode estar significativamente aumentado. Nessas situações, concentrações elevadas de glicerol no plasma vão produzir resultados falsamente elevados de triglicerídeos e a anulação do glicerol é essencial para a obtenção de um resultado válido.

A concentração de triglicerídeos no plasma tem uma variação biológica muito maior que a de colesterol, em aproximadamente 20% das amostras, mesmo em jejum.

Colesterol de lipoproteína de alta densidade

A concentração plasmática de HDL é geralmente medida por métodos diretos (homogêneos), que dependem da formação do complexo antígeno/anticorpo, das enzimas de polietilenoglicol (PEG) modificadas que reagem seletivamente com o colesterol na HDL. Esses ensaios podem fornecer resultados confiáveis na presença de concentrações de triglicerídeos acima de 10 mmol/L.

Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

Colesterol LDL (LDL-C) pode ser calculado por substituição dos resultados da análise do colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL-C) e triglicerídeos (TG) (jejum) na fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{CT} - \left(\text{HDL-C} + \frac{\text{TG}}{2,2} \right)$$

(todas as medidas em mmol/L).

A fórmula de Friedewald assume que a maior parte dos triglicerídeos plasmáticos está na forma de VLDL e que existe relação molar de 5:1 de triglicerídeos para colesterol na fração da VLDL. Por essa razão, a fórmula de Friedewald não é aplicável em indivíduos com hiperlipidemia remanescente, nos quais a fração remanescente é de lipoproteína enriquecida em colesterol. Além disso, ela não é aplicável a indivíduos com concentrações plasmáticas > 4,5 mmol/L, uma vez que, para esses níveis, a VLDL contém maior proporção de triglicerídeos e, assim, a fórmula superestima o colesterol VLDL e subestima o colesterol LDL. Embora a maioria dos laboratórios relate concentrações plasmáticas de colesterol derivado da LDL em amostras com triglicerídeos de até 4,5 mmol/L, essa tendência da VLDL em conter uma proporção maior de triglicerídeos às vezes ocorre em concentrações mais baixas de triglicerídeos, a um grau que pode ser clinicamente significativo. O erro calculado no colesterol LDL é superior a 10% em mais de 30% dos indivíduos com concentração de proteína plasmática de 2,3 a 3,4 mmol/L e superior a 40% em indivíduos com triglicerídeos de 3,4 a 4,5 mmol/L.

Ensaio direto de colesterol LDL estão sendo cada vez mais utilizados. Em geral, eles se comparam aos de colesterol LDL tal como a mensuração por ultracentrifugação. Eles têm a vantagem de serem capazes de medir o colesterol LDL em amostras de pacientes que não estavam em jejum; no entanto, por serem métodos de imunoseparação, têm a desvantagem de apresentar custo mais elevado em comparação com a simples medição enzimática de colesterol total e HDL e triglicerídeos.

A concentração plasmática de colesterol LDL é cada vez mais utilizada em estudos epidemiológicos e terapêuticos e metas de tratamento com base nos níveis de colesterol LDL foram incorporadas para a maioria das diretrizes nacionais.

Colesterol não HDL

O colesterol não HDL é obtido simplesmente usando a fórmula (colesterol total – colesterol HDL). A principal diferença do colesterol LDL é que este inclui o colesterol da VLDL. Em alguns estudos epidemiológicos, foi utilizado para prever o risco vascular quase tão bem quanto a mensuração da apo B e melhor que o colesterol LDL. Isso pode ser simples porque a VLDL é aterogênica por si própria, mas também porque o colesterol não HDL pode refletir o número de partículas LDL melhor que a mensuração isolada da concentração de colesterol LDL.

Outras vantagens do colesterol não HDL são que ele pode ser medido em amostras sem jejum e que a sua mensuração tem melhor precisão e exatidão que a do colesterol LDL obtido pela fórmula de Friedewald. É também mais barata que a mensuração da apo B. Ele foi adotado em um número de diretrizes atuais ao lado do colesterol LDL.

Apolipoproteínas

Apolipoproteína A-I

A mensuração da apolipoproteína A-I tem sido defendida como uma alternativa para o colesterol HDL, mas é geralmente mais cara, e sua clara vantagem sobre a medição de colesterol HDL com ensaios homogêneos modernos não foi demonstrada.

Apolipoproteína B

A medição da apolipoproteína B é útil na investigação de distúrbios lipídicos. Como há apenas uma molécula de apo B em cada partícula de lipoproteína que contém a apo B, a sua determinação proporciona uma medida de número de partículas. Há evidências epidemiológicas de que esta medida possa ser um melhor preditor de risco cardiovascular e de resposta ao tratamento do que a medição de colesterol LDL (mensurada diretamente ou derivada). Isso é porque pequenas partículas densas de LDL resultarão em menores concentrações de colesterol LDL, mas são relativamente mais aterogênicas que a menos densa LDL enriquecida em colesterol.

A mensuração da apolipoproteína B pode ser útil no diagnóstico, particularmente em pacientes com hiperlipidemia mista. A apo B está frequentemente elevada na hiperlipidemia combinada familiar e baixa na proporção de colesterol total na hiperlipidemia remanescente.

A apolipoproteína B e o colesterol não HDL apresentam capacidade similar para prever o risco cardíaco em estudos populacionais. A apolipoproteína B pode, contudo, ser superior em pacientes com grande proporção de LDL pequenas e densas, incluindo aqueles com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica.

Apolipoproteína E

Embora não seja essencial para o manejo dos pacientes, o conhecimento do fenótipo de apolipoproteína E (com base na eletroforese) ou a confirmação de um genótipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ é, às vezes, útil para confirmar um diagnóstico de hiperlipoproteinemia remanescente. Também deve ser lembrado que a confirmação de um genótipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ por si só não estabelece o diagnóstico, visto que são necessários outros fatores antes do fenótipo clínico típico tornar-se manifesto.

Lipoproteína(a)

A padronização da Lp(a) apenas passou a ser disponível ao longo dos últimos anos. A variação muito grande entre os métodos o transformou em um ensaio de utilidade limitada no passado. É importante que os ensaios sejam independentes do número de repetições em *kringle 4* na região altamente variável da molécula. A concentração plasmática de Lp(a) é geralmente < 30 mg/dl, mas mostra uma distribuição muito positivamente inclinada. Elevadas concentrações têm sido associadas ao aumento do risco de doença cardiovascular e a maior utilidade da medição consiste na avaliação deste risco em pessoas com elevadas concentrações plasmáticas de colesterol LDL.

Em pacientes com hipercolesterolemia familiar que apresentam concentrações plasmáticas muito elevadas de Lp(a) (> 60 mg/dL), a aférese do colesterol LDL, que remove seletivamente as partículas de lipoproteínas que contêm a apo B, é ocasionalmente utilizada, visto que as estatinas têm muito pouco impacto sobre Lp(a).

Atividade lipolítica pós-heparina

A aplicação intravenosa de heparina leva à liberação na circulação tanto de LPL como de HL. A mensuração da atividade da LPL é útil no diagnóstico diferencial de hipertrigliceridemia grave, em que a quilomicronemia está presente (hiperlipidemia tipo I). Isso pode ser devido à deficiência de lipoproteína lipase.

Técnicas de separação de lipoproteínas

Ultracentrifugação

A ultracentrifugação é o procedimento de referência para isolar lipoproteínas; isso envolve o isolamento sequencial das classes de lipoproteínas do plasma após o ajuste da densidade com cloreto de sódio, brometo de potássio, brometo de sódio ou a mistura desses sais. Trata-se de um procedimento demorado e pode levar até 5 dias para o isolamento de todas as subclasses ser concluído. Perdas podem ocorrer em todas as fases e também artefatos podem ser introduzidos. Tal técnica costuma ser reservada para estudos de pesquisa.

Eletroforese de lipoproteínas

A eletroforese em acetato de celulose, papel, agarose e poliacrilamida foi utilizada como um meio para separar as classes de lipoproteínas e, de fato, o padrão de separação na eletroforese de papel foi a base da classificação dos distúrbios lipídicos de Fredrickson. Para fins terapêuticos, a classificação de Fredrickson foi substituída pela definição da base genética da hiperlipidemia. Pode ainda ser utilizada no diagnóstico da hiperlipidemia remanescente com a sua banda β ampla e pode ser útil nos estados de deficiência; por exemplo, para demonstrar a falta de pré- β e bandas β na abetalipoproteinemia.

Genotipagem

O teste genético é utilizado especialmente para o diagnóstico de hiperlipidemia remanescente e hipercolesterolemia familiar (HF). A homozigose para o alelo $\epsilon 2$ do gene da apolipoproteína E é vista na hiperlipidemia remanescente. A HF se deve a mutações nos genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* ou *LDLRAP1*.

A genotipagem também será cada vez mais utilizada para confirmar o diagnóstico de distúrbios lipídicos monogênicos raros. Adicionalmente, estudos de associação do genoma estão começando a identificar polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em múltiplos genes que podem ter efeitos menores individualmente, mas efeitos clinicamente significativos cumulativamente. Isso está começando a fornecer informações sobre a base genética de muitos fenótipos comuns de lipídeos e lipoproteínas, mas ainda não foi encontrada aplicação na prática rotineira.

Outra aplicação dos testes genéticos está na terapia de adaptação. Um SNP no gene *SLCO1B1* foi descrito e parece estar associado a um risco quatro vezes maior de toxicidade à estatina em heterozigotos e risco 16 vezes maior em homozigotos. Este gene codifica uma proteína transportadora de ânions orgânicos (OATP1B1), responsável pela captação de estatinas para seu local de ação no fígado. Sua deficiência resulta em eficácia reduzida e maiores níveis plasmáticos, com consequente aumento do risco de miopatia. A fluvastatina não é absorvida por esse mecanismo e pode ser mais eficiente e com mais tolerância em indivíduos com esse polimorfismo.

TRATAMENTO DA HIPERLIPIDEMIA

O manejo de pacientes com hiperlipidemia requer uma anamnese completa, incluindo história pessoal de doença cardiovascular e condições que podem causar dislipidemias, história familiar de doença cardiovascular (com a idade de aparecimento), fatores de estilo de vida e medicamentos que podem produzir anormalidades lipídicas. O exame clínico e um histórico familiar detalhado podem sugerir um diagnóstico genético específico, o que pode ser confirmado por análise dos lipídeos, das lipoproteínas ou de testes genéticos. Distúrbios lipídicos genéticos podem exigir um tratamento mais agressivo, particularmente se eles sugerem (p. ex., na HF) que os níveis de colesterol estão elevados desde o nascimento. Eles também podem indicar a necessidade de triagem familiar.

Todos os pacientes devem ser aconselhados sobre seu estilo de vida (incluindo parar o uso de tabaco, se for o caso). O objetivo do aconselhamento dietético é tanto alcançar a perda de peso (quando necessário) quanto obter equilíbrio adequado de nutrientes, incluindo o controle da quantidade de gordura (especialmente de gordura saturada) na dieta. As causas de dislipidemia secundária devem ser tratadas: correção de hipotireoidismo ou diabetes não tratados ou recém-diagnosticados pode produzir queda marcante nas concentrações plasmáticas de lipídeos.

Em pacientes com concentrações séricas de triglicerídeos em jejum > 10 mmol/L, há risco de pancreatite aguda e o tratamento para reduzir os triglicerídeos deve ser a prioridade inicial. Derivados do ácido fibríco (fibratos) e doses elevadas

de óleos de peixe (p. ex., Omacor®) são geralmente os tratamentos de primeira linha. Alguns pacientes com diabetes tipo 2 podem se beneficiar com a introdução da insulina.

Em outros casos, o tratamento baseia-se nas concentrações séricas de lipídeos e na avaliação do risco cardiovascular global do paciente. A redução do risco cardiovascular é o objetivo principal e as estatinas são geralmente o tratamento de primeira linha. Elas têm a mais ampla base de evidências e costumam ser usadas mesmo se as concentrações de triglicerídeos estiverem ligeira ou moderadamente elevadas, contanto que não estejam suficientemente altas para causar pancreatite.

A maior prioridade é tratar aqueles com evidência clínica de doença vascular (incluindo cerebrovascular e vascular periférica, bem como doença coronariana; ou seja, prevenção secundária). A prevenção primária (isto é, na ausência de doença vascular) é voltada para aqueles que apresentam maior risco. Isso inclui indivíduos com hiperlipidemias genéticas (p. ex., HF), aqueles com condições que causam alterações qualitativas nas lipoproteínas e que aumentam o risco (p. ex., diabetes, quando o tratamento é geralmente recomendado acima de 40 anos) e aqueles com alto risco de desenvolver doença cardiovascular com base nos resultados dos exames de lipídeos e fatores de risco cardiovascular. Várias ferramentas de cálculo de risco estão disponíveis para cálculo do risco em 10 anos de vida, com base em dados epidemiológicos (ver [Cap. 38](#) para uma discussão mais detalhada).

O objetivo do tratamento é reduzir as concentrações séricas totais de colesterol para < 4 mmol/L e de colesterol LDL para < 2 mmol/L. São também recomendadas metas para o colesterol não HDL de < 2,5 mmol/L e de apo B de < 0,8 g/L. Tais metas reconhecem que o risco residual de evento cardiovascular depois da redução do colesterol LDL com estatinas depende do número de partículas LDL, o que pode ser melhor refletido pela mensuração da concentração plasmática de apo B.

Se as metas não forem alcançadas, fibratos, ezetimiba ou sequestrantes dos ácidos biliares são as opções, geralmente em adição ao uso de estatina, apesar de nenhum deles apresentar evidências tão fortes como estatinas para reduzir eventos cardiovasculares. O uso de fármacos hipolipemiantes em combinação costuma ser seguro, embora cuidados devam ser tomados para identificar pacientes que apresentam risco aumentado de desenvolver miopatia esquelética.

Em pacientes com HF, o tratamento com fármacos é geralmente considerado a partir dos 10 anos de idade, com o objetivo de reduzir as concentrações séricas de colesterol LDL em mais de 50%. Naqueles com um fenótipo mais grave ou nos homozigotos para HF, a aférese de LDL é uma opção de tratamento. Novos agentes, como os inibidores de MTP e PCSK9, oligonucleotídeos *antisense* de RNAm para apo B, estão em desenvolvimento ou em ensaios clínicos.

Um resumo dos fármacos usados para tratar a hiperlipidemia, e daqueles que estão atualmente em desenvolvimento ou em ensaios clínicos, é apresentado na [Tabela 37.7](#).

TABELA 37.7 Fármacos utilizados no tratamento das dislipoproteinemias

Grupo medicamentoso	Modo de ação	Indicações/Vantagens	Efeitos adversos
Sequestradores dos ácidos biliares (p. ex., colestiramina, colestipol, colesevelam)	Interrupção de circulação êntero-hepática por se ligar aos sais biliares. Isso resulta no aumento da captação hepática de LDL, mas também aumenta a síntese de colesterol	Aumento da LDL-C. Seguros na gravidez. Usados na LRCCT ^a e houve redução da morbidade e mortalidade por doença arterial coronariana	Aumento da concentração de triglicerídeos. Constipação, diarreia, náusea, inchaço ou desconforto abdominal. Pode interferir na absorção de outros fármacos
Derivados do ácido fibrico (p. ex., fenofibrato, benzafibrato, gemfibrozil)	Agonista da atividade da PPAR α que apresenta múltiplos efeitos, incluindo aumento da atividade de LPL, aumento da transcrição de <i>ABCA1</i> , redução da produção hepática de VLDL, aumento da capacidade de captação mediada pelo LDLR e aumento da secreção biliar de colesterol	Hipertrigliceridemia (\uparrow VLDL), hiperlipidemia mista (\uparrow VLDL e \uparrow LDL) e hiperlipoproteïnemia remanescente. Tendência para aumento do HDL-C	Aumento da creatina quinase e miopatia – necessário cuidado se utilizado em combinação com estatinas (evitar o gemfibrozil). Indigestão. Colelitíase. Potencialização dos anticoagulantes orais. Enzimas hepáticas anormais
Inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (p. ex., sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina)	Inibição da enzima limitante para a síntese do colesterol, aumentando a captação plasmática mediada pelo LDLR	Aumento do LDL-C. Bem tolerado. Estudos clínicos demonstram benefícios na redução dos eventos cardiovasculares e mortalidade total (CTT ^b). ASTEROID ^c (rosuvastatina) mostrou regressão da aterosclerose coronária	Pacientes ocasionais podem desenvolver miopatia e rabdomiólise, especialmente com uso concomitante de medicamentos, incluindo ciclosporina, gemfibrozil e eritromicina. Enzimas hepáticas anormais
Óleo de peixe ω -3 nos ácidos graxos poli-insaturados: ácidos eicosapentaenoico e doco-hexaenoico; por exemplo, Omacor®, Maxepa®	Redução da síntese de triglicerídeos VLDL	Altas concentrações de triglicerídeos devido à VLDL, sozinha ou combinada à quilomicronemia. Na dosagem farmacológica, também apresenta propriedades antitrombóticas e anti-inflamatórias	Náusea, flatulência
Ezetimibe	Inibidor específico da absorção intestinal de colesterol. Bloqueia a recirculação êntero-hepática de colesterol biliar, assim como reduz a absorção do colesterol da dieta	Como adjunto às estatinas para o tratamento de LDL-C elevado ou sozinho se as estatinas não são toleradas ou são inapropriadas. Pode também ser utilizado para tratar a β -sítioesterolemia (fitoesterolemia)	Distúrbios intestinais. Aumento de creatina quinase ou mialgia

Fármacos em estudos clínicos

Inibidores da CETP (anacetrapib; evacetrapib)	Inibição da proteína de transferência de colesterol esterificado	Como adjunto às estatinas, aumentando o HDL-C e reduzindo o risco cardiovascular	O efeito do aumento de HDL-C no prognóstico cardiovascular ainda é incerto
Inibidores da MTP (lomitapide)	Inibição da proteína microsossomal de transferência de triglicerídeos	Estudos clínicos em andamento em homozigotos para a HF e na hipertrigliceridemia familiar	Esteatose hepática
Oligonucleotídeos antisense da LDL; por exemplo, mipomersen (KYNAMRO®)	Redução da síntese de LDL por inibir a transcrição do <i>APOB</i>	Hipercolesterolemia	
Inibidores da PCSK9	Aumento da atividade do receptor de LDL por inibição genética ou bloqueio imunológico da PCSK9	Hipercolesterolemia	Redução de HDL-C assim como LDL-C. Efeito incerto no prognóstico

Fármacos em desenvolvimento

Terapias com base na apo A-I	Mimetismo da apo A-I e infusão de partícula sintética de HDL	
Reposição do gene <i>LPL</i>		Deficiência de LPL
Agonistas ABCA1		
Ativadores da LCAT		
Inibidores da Lp-PLA ₂		

^aLRCCT, Estudos de prevenção primária de lipídeos das clínicas de pesquisas coronárias

^bCTT, Colaboração dos estudiosos no tratamento do colesterol (uma metanálise dos principais testes com estatina)

^cASTEROID, um estudo para avaliar o efeito da rosuvastatina no ultrassom intravascular na aterosclerose coronária.

Os efeitos colaterais das estatinas e outros tratamentos hipolipemiantes incluem elevação de transaminases e efeitos musculares que vão desde uma ligeira elevação assintomática na creatina quinase (CK), até mialgia ou miosite, com ou sem aumento da CK, e, raramente, rabdomiólise. Os pacientes devem ser advertidos de possíveis efeitos e as enzimas hepáticas devem ser monitoradas. As interações medicamentosas (p. ex., com fármacos imunossupressores) aumentam o risco de miosite. Variantes genéticas podem também aumentar o risco de efeitos colaterais musculares (p. 754).

Apesar de identificar aqueles com maior risco e tratá-los agressivamente com medicamentos hipolipemiantes, é importante reconhecer que o maior impacto sobre as taxas populacionais de doença cardiovascular ocorre pela mudança nos hábitos alimentares e no estilo de vida da população como um todo.

CONCLUSÃO

Os principais lipídeos presentes no sangue são o colesterol, os triglicerídeos e os fosfolipídeos. Eles são transportados, em associação a várias apolipoproteínas, nas partículas de lipoproteínas. Os lipídeos têm funções essenciais na estrutura e no metabolismo celular, mas, atualmente, o maior interesse clínico nesses compostos deriva de um relacionamento entre a concentração plasmática de colesterol (especificamente colesterol LDL) e o risco de desenvolver aterosclerose.

O metabolismo lipídico é complexo; existe um contínuo fluxo de partículas de lipoproteína entre o sangue e os tecidos, e de componentes lipídicos e proteicos entre as partículas de lipoproteínas. Anormalidades de lipídeos plasmáticos e da composição das lipoproteínas ocorrem com frequência. Podem surgir como resultado de uma doença que afeta o metabolismo lipídico secundariamente (p. ex., diabetes, hipotireoidismo) ou podem ser primárias; isto é, geneticamente determinadas.

Nas hiperlipidemias genéticas, a investigação apropriada irá definir a natureza e a gravidade da disfunção, além de proporcionar uma base racional para o tratamento. Um maior entendimento dos detalhes do metabolismo de lipoproteínas irá continuar a identificação de novos alvos terapêuticos e trazer o potencial para novas terapias eficazes. Na maioria dos casos, o objetivo é reduzir o risco de doenças cardiovasculares e, portanto, a terapia específica para a hiperlipidemia deve ser acompanhada por uma ação contra todos os outros fatores de risco pertinentes.

AGRADECIMENTO

O autor gostaria de agradecer à Dra. Christine Marenah, que foi a autora deste capítulo em edições anteriores do livro.

Leitura complementar

Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81.

Esta metanálise revisa os grandes testes clínicos com estatinas e seus efeitos cardiovasculares.

Dennis EA, Witztum JL, editors-in-chief. *Journal of Lipid Research.*

Esta publicação mensal inclui a revisão de uma grande variedade de tópicos relacionados com lipídeos.

Grundy SM, editor-in-chief. *Current Opinion in Lipidology.*

Esta revista bimestral inclui artigos e revisões da literatura recente.

Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, editors. Handbook of lipoprotein testing. 2nd ed Washington: AACC Press; 2000.

Um livro-texto abrangente dos procedimentos analíticos relacionados com o metabolismo dos lipídeos.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al. editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2705–960, Part 12 (Lipids).

Esta é a mais recente versão da cópia impressa deste livro-texto. Seções atualizadas estão à disposição em: www.ommbid.com.

CAPÍTULO 38

Bioquímica clínica do sistema cardiovascular

Clodagh M. Loughrey • Ian S. Young

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

Doença cardiovascular
A função do laboratório

ESTRUTURA E BIOQUÍMICA DO MÚSCULO CARDÍACO

ESTRUTURA E FUNÇÃO ARTERIAL

ATEROSCLEROSE

LESÃO AGUDA DO MIOCÁRDIO

Biomarcadores da lesão aguda do miocárdio

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Peptídeos natriuréticos

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Avaliação do risco cardiovascular
Fatores de risco não modificáveis
Fatores de risco potencialmente modificáveis
Fatores dietéticos

HIPERTENSÃO

Definição
Causa
Avaliação laboratorial da hipertensão
Hipertensão renovascular
Aldosteronismo primário (hiperaldosteronismo)
Feocromocitoma
Hipertensão maligna
Hipertensão na gestação
Conduta da hipertensão

CONCLUSÃO

APÊNDICE

INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular ou circulatório consiste no coração e nos vasos sanguíneos (artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias). Quando funciona normalmente, a circulação efetiva do sangue mantém a perfusão dos tecidos, de forma que os substratos para o metabolismo celular são supridos e os produtos de excreção são removidos. Entre outras funções vitais, ele também permite que hormônios sejam transportados dos seus órgãos de origem até seus tecidos-alvo, defende contra infecções pela facilitação do movimento de leucócitos e citocinas e promove a hemostasia por meio do envio de plaquetas e fatores de coagulação aos tecidos lesionados.

A circulação sanguínea é mantida pelo bombeamento do coração, um órgão muscular constituído por dois átrios e dois ventrículos. O átrio recebe o sangue (o átrio esquerdo, dos pulmões e o átrio direito, do resto do corpo) e o passa para os ventrículos. O ventrículo direito bombeia sangue venoso desoxigenado para os pulmões para oxigenação, enquanto o ventrículo esquerdo fornece sangue oxigenado para o resto do corpo (incluindo o próprio ventrículo) via aorta, artérias, arteríolas e capilares.

Doença cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) compreende, coletivamente, as doenças do coração e dos vasos sanguíneos (quase invariavelmente artérias) que nutrem os órgãos. Os órgãos mais comumente afetados pela doença arterial são o coração (doença arterial coronariana), o cérebro (doença cerebrovascular) e os membros (doença arterial periférica). A doença renovascular é uma causa importante de doença renal crônica e hipertensão.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte na Inglaterra e no País de Gales, atualmente responsáveis por uma em cada três mortes. Para cada morte por DCV, há, pelo menos, dois eventos não fatais relacionados à DCV. Também lidera as causas de morte globalmente: a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que 17,3 milhões de pessoas morreram de DCV em 2008, representando 30% de todas as mortes naquele ano. Dentre essas, 7,3 mortes ocorreram devido à doença cardíaca coronariana e 6,2 milhões devido a derrames (doença cerebrovascular). Embora aproximadamente 80% das DCV ocorram devido a fatores modificáveis e sejam potencialmente passíveis de prevenção, os números de mortes por DCV continuam a crescer, principalmente porque medidas preventivas são insuficientes ou ineficazes. Países que possuem renda baixa ou média são afetados desproporcionalmente, com menos de 20% das mortes mundiais de DCV ocorrendo em países de renda alta (Fig. 38.1). É esperado que a mortalidade devido a todas as doenças infecciosas, incluindo HIV/AIDS, tuberculose e malária, decline mundialmente entre os dias atuais e 2030. Até 2030, espera-se que as DCV serão responsáveis por mais mortes em países de baixa renda do que doenças infectocontagiosas, condições maternas e perinatais e desordens nutricionais combinadas, ocasionadas principalmente pelo aumento global da prevalência da obesidade. No mundo todo, estima-se que, em 2030, doenças não infecciosas somarão mais de três quartos de todas as mortes e que quase 23,6 milhões de pessoas morrerão de DCV. Assim, a DCV é hoje a enfermidade que mais contribui para a mortalidade global e deve continuar a dominar as tendências no mundo no futuro.

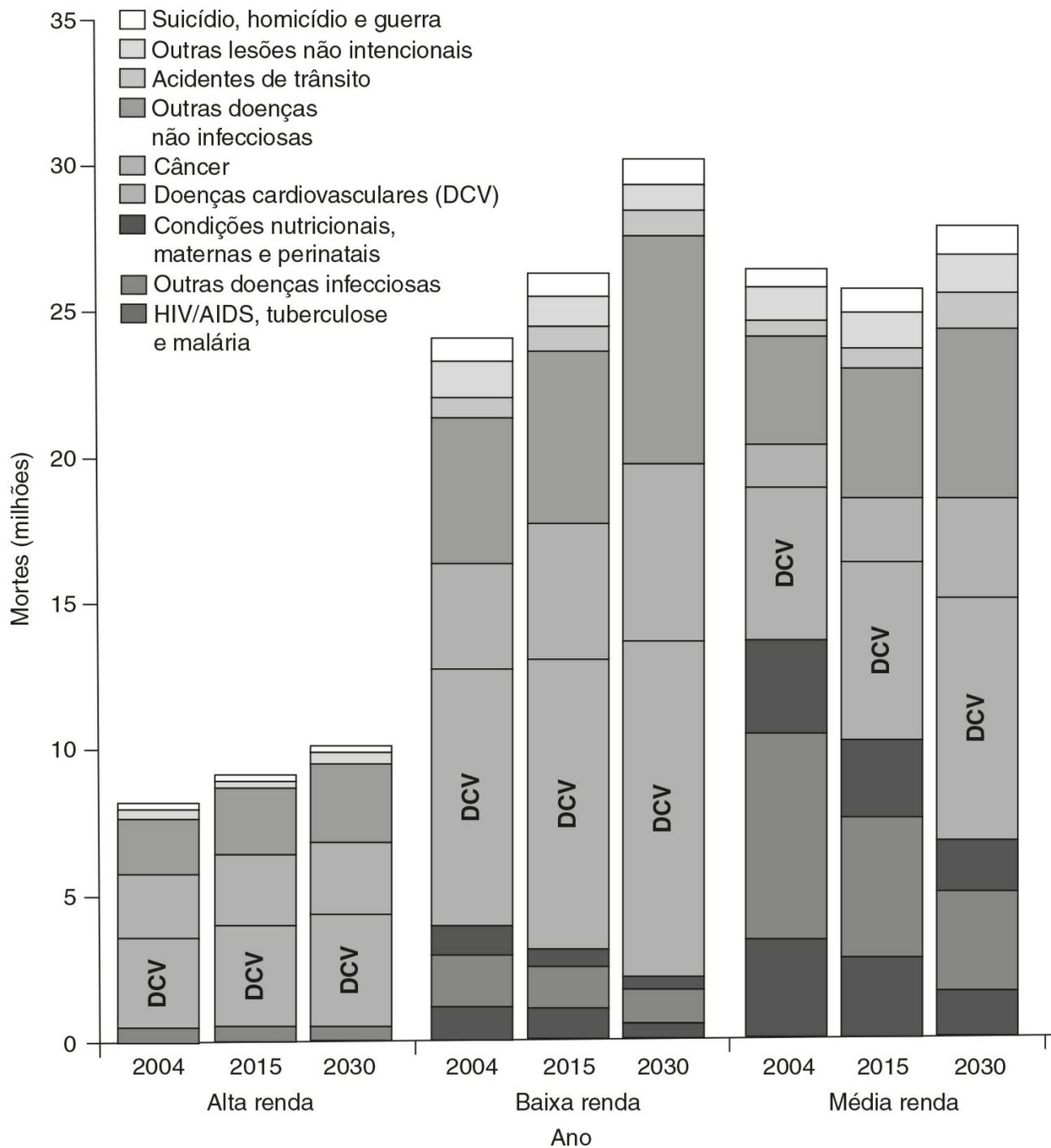


FIGURA 38.1 ■ Projeção de mortes segundo a causa em 2004, 2015 e 2030, em países de baixa, média e alta renda. Países são categorizados pelo Banco Mundial de acordo com a renda nacional per capita bruta de 2004: baixa renda <US\$826; média renda US\$826-10.065; alta renda >US\$10.066. Adaptado a partir da Figura 2 em Beaglehole R, Bonita R 2008 Global Health: a scorecard. Lancet 372: 1988-1996, com permissão.

A aterosclerose é, de longe, a causa mais comum de doença cardiovascular em países desenvolvidos: assim, o termo “doença cardiovascular” é geralmente utilizado como sinônimo de doença aterosclerótica, o termo “doença arterial coronariana” ou “doença cardíaca coronariana”, como sinônimo de aterosclerose das artérias coronárias, e “doença cerebrovascular”, como sinônimo de aterosclerose da vasculatura cerebral. A aterosclerose da artéria coronária leva à diminuição do suprimento de sangue – ou isquemia – para o miocárdio. Quando essa diminuição se torna crítica, o músculo cardíaco morre, levando ao “infarto do miocárdio” (IM), geralmente, mas não sempre, acompanhado de mudanças no eletrocardiograma (ECG). A síndrome coronariana aguda (SCA) é um termo genérico para pacientes apresentando sinais clínicos agudos de isquemia do miocárdio e inclui IM com elevação de ST (STEMI), IM sem elevação de ST (NSTEMI) e angina instável (AI) (Fig. 38.2). A morte por doença cardíaca isquêmica levando à falha do coração em manter a circulação pode ocorrer de forma aguda durante o infarto do miocárdio (devido à grande área de infarto ou à disritmia cardíaca que interfere com a eficiência da contração ventricular) ou no caso de insuficiência cardíaca crônica. O tratamento do IM com drogas trombolíticas ou intervenção coronariana percutânea (PCI), com ou sem *stent*, pode salvar vidas, mas depende de um diagnóstico rápido e preciso.

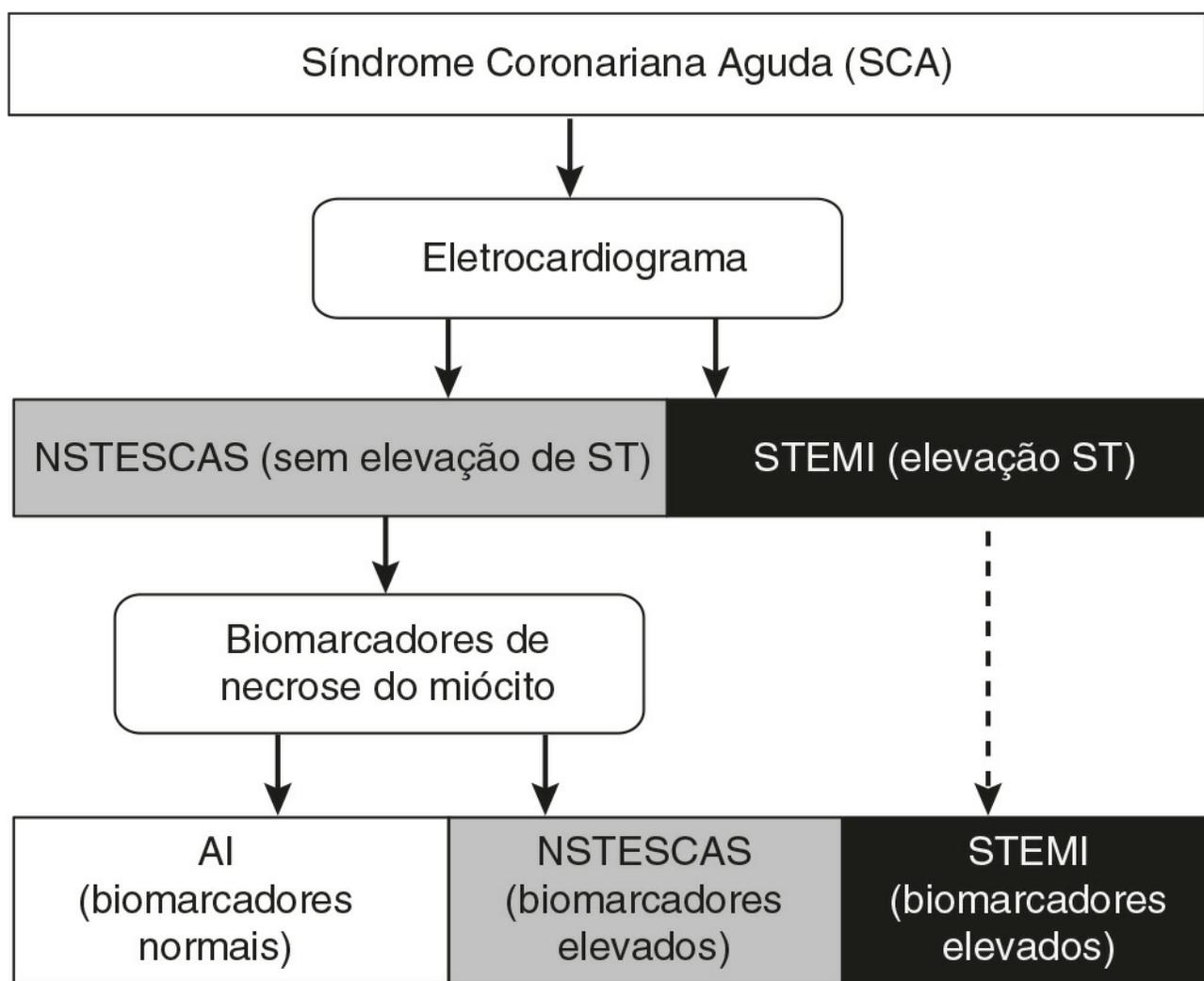


FIGURA 38.2 ■ Categorias de síndromes coronarianas agudas e as investigações utilizadas para diferenciá-las. NSTEMI, sem elevação de ST; STEMI, infarto do miocárdio com elevação de ST; AI, angina instável.

A função do laboratório

O laboratório de bioquímica clínica tem um papel importante na condução dos casos de isquemia aguda do miocárdio, já que o atraso no diagnóstico e no tratamento aumenta diretamente a morbidade e mortalidade. Por muitos anos, o diagnóstico de IM agudo baseou-se em critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1979: elevação de um biomarcador de lesão do miócito cardíaco era um dos critérios, mas não um pré-requisito. O desenvolvimento de biomarcadores cardíacos mais específicos e sensíveis facilitaram o diagnóstico precoce e preciso, o que permite uma intervenção mais apropriada e no momento certo. Em 2000, o reconhecimento de que os novos biomarcadores cardíacos poderiam identificar a necrose do miocárdio, mesmo quando o diagnóstico convencional excluía IM, levou o comitê da European Society of Cardiology e do American College of Cardiology (ESC/ACC) a estabelecer uma nova definição universal de “infarto do miocárdio” na qual a determinação de um biomarcador tinha um papel fundamental. A definição foi revisada em 2007 e novamente em 2012 pela força-tarefa conjunta da European Society of Cardiology, da American College of Cardiology Foundation, da American Heart Association e da World Health Federation (ESC/ACCF/AHA/WHF). A definição atual e universal de IM agudo tem a elevação ou a queda nos marcadores cardíacos (preferencialmente a troponina) como característica principal ([Quadro 38.1](#)).

QUADRO 38.1

Definição de infarto do miocárdio

Critério para o infarto do miocárdio agudo

O termo infarto do miocárdio agudo (IM) deve ser utilizado quando há evidência de necrose do miocárdio na clínica, consistente com isquemia aguda do miocárdio. Sob estas condições, qualquer um dos seguintes critérios corresponde ao diagnóstico de IM.

- Detecção de aumento e/ou queda dos valores dos biomarcadores cardíacos (preferencialmente a troponina cardíaca, cTn) com ao menos um valor acima do 99º percentil do limite de referência (URL) e com, ao menos, um dos seguintes:
 - Sintomas de isquemia
 - Mudanças novas ou presumivelmente novas na onda ST do segmento T ou novo bloqueio do ramo esquerdo do feixe (LBBB)

- Desenvolvimento de ondas Q patológicas no ECG
- Evidência de imagem da nova perda de viabilidade do miocárdio ou nova anormalidade de motilidade regional da parede
- Identificação de trombo intracoronariano por angiografia ou autópsia
- Morte cardíaca com sintomas de isquemia do miocárdio e novas mudanças isquêmicas presumidas no ECG ou nova LBBB, mas morte ocorreu antes de os biomarcadores cardíacos serem obtidos ou antes de os biomarcadores cardíacos se elevarem.
- Intervenção percutânea coronária (PCI) relacionada com o IM é arbitrariamente definida por elevação dos valores de cTn ($>5 \times 99^{\circ}$ percentil URL) em pacientes com valores basais normais ($\leq 99^{\circ}$ percentil URL) ou elevação de valores de cTn $>20\%$ se os valores basais são elevados e estão estáveis ou diminuindo. Além disso: (i) sintomas sugestivos de isquemia do miocárdio, ou (ii) novas mudanças isquêmicas do ECG, ou (iii) achados angiográficos consistentes com uma complicação do procedimento, ou (iv) demonstração em imagem da nova perda de viabilidade do miocárdio ou nova anormalidade de motilidade regional da parede são requeridos.
- Trombose do *stent* associada com IM quando detectada por angiografia coronária ou autópsia no início da isquemia do miocárdio e com um aumento e/ou diminuição dos valores dos biomarcadores cardíacos com, pelo menos, um valor acima do 99° percentil URL.
- IM relacionado ao enxerto de desvio da artéria coronária (CABG) é arbitrariamente definido pela elevação dos valores do biomarcador cardíaco ($>10 \times 99^{\circ}$ percentil URL) em pacientes com valores basais de cTn normais ($\leq 99^{\circ}$ percentil URL). Além disso, (i) novas ondas patológicas Q ou novos LBBB, ou (ii) nova documentação angiográfica de novo enxerto ou nova oclusão da artéria coronária, ou (iii) evidência de imagem da nova perda de viabilidade do miocárdio ou nova anormalidade do movimento da parede regional.

Critérios para o infarto do miocárdio prévio

Qualquer um dos seguintes critérios confirma o diagnóstico para infarto do miocárdio prévio.

- Ondas Q patológicas com ou sem sintomas na ausência de causas não isquêmicas.
- Evidência de imagens de uma região de perda da viabilidade do miocárdio, que se apresenta mais fina e falha ao contrair, na ausência de uma causa não isquêmica.
- Achados patológicos de um infarto do miocárdio prévio.

A identificação dos pacientes com risco alto de desenvolver aterosclerose coronariana permite uma intervenção precoce para prevenir eventos clínicos relacionados e o foco no desenvolvimento de biomarcadores também tem sido mantido de forma a prever o risco cardiovascular. O laboratório também tem uma função importante no diagnóstico de insuficiência cardíaca e na investigação da hipertensão.

Depois dos tópicos descrevendo a estrutura do músculo cardíaco e das artérias, assim como a patogenia da aterosclerose, essas funções do laboratório serão exploradas uma a uma.

ESTRUTURA E BIOQUÍMICA DO MÚSCULO CARDÍACO

O músculo cardíaco é encontrado apenas no coração; tem muito em comum com o músculo esquelético, mas é anatomicamente distinguível tanto do músculo esquelético quanto do músculo liso. Assim como o músculo esquelético, o músculo cardíaco consiste em feixes de células musculares cilíndricas densamente empacotados, fibras multinucleadas ($\sim 50\mu\text{m}$ de diâmetro e vários centímetros de comprimento) que, microscopicamente, apresentam estrias ou bandejamento cruzado característicos. Diferente das células musculares esqueléticas, as células do músculo cardíaco são ramificadas e interconectadas; elas não têm placa nervosa terminal, mas são miogênicas, iniciando a contração sem controle neural.

Todas as fibras musculares estriadas (isto é, tanto esqueléticas quanto cardíacas, mas não lisas) contêm muitas miofibrilas, feixes cilíndricos compostos de dois tipos de filamentos de proteínas contráteis: filamentos grossos de miosina ($\sim 15\text{nm}$ de diâmetro) e filamentos finos de actina ($\sim 7\text{nm}$ de diâmetro). A contração muscular envolve o deslizamento ATPase-dependente dos filamentos espessos de miosina através dos filamentos finos de actina. Cada miofibrila consiste em uma cadeia de unidades contráteis denominadas sarcômeros, cada uma com $2,3\mu\text{m}$ de comprimento, aproximadamente. A microscopia eletrônica revela que cada sarcômero é constituído por várias regiões distintas de bandas escuras alternadas com bandas claras, determinando o aspecto estriado dos músculos esquelético e cardíaco. As bandas claras contêm apenas filamentos finos de actina, enquanto as bandas escuras contêm filamentos espessos de miosina sobrepostos aos filamentos de actina.

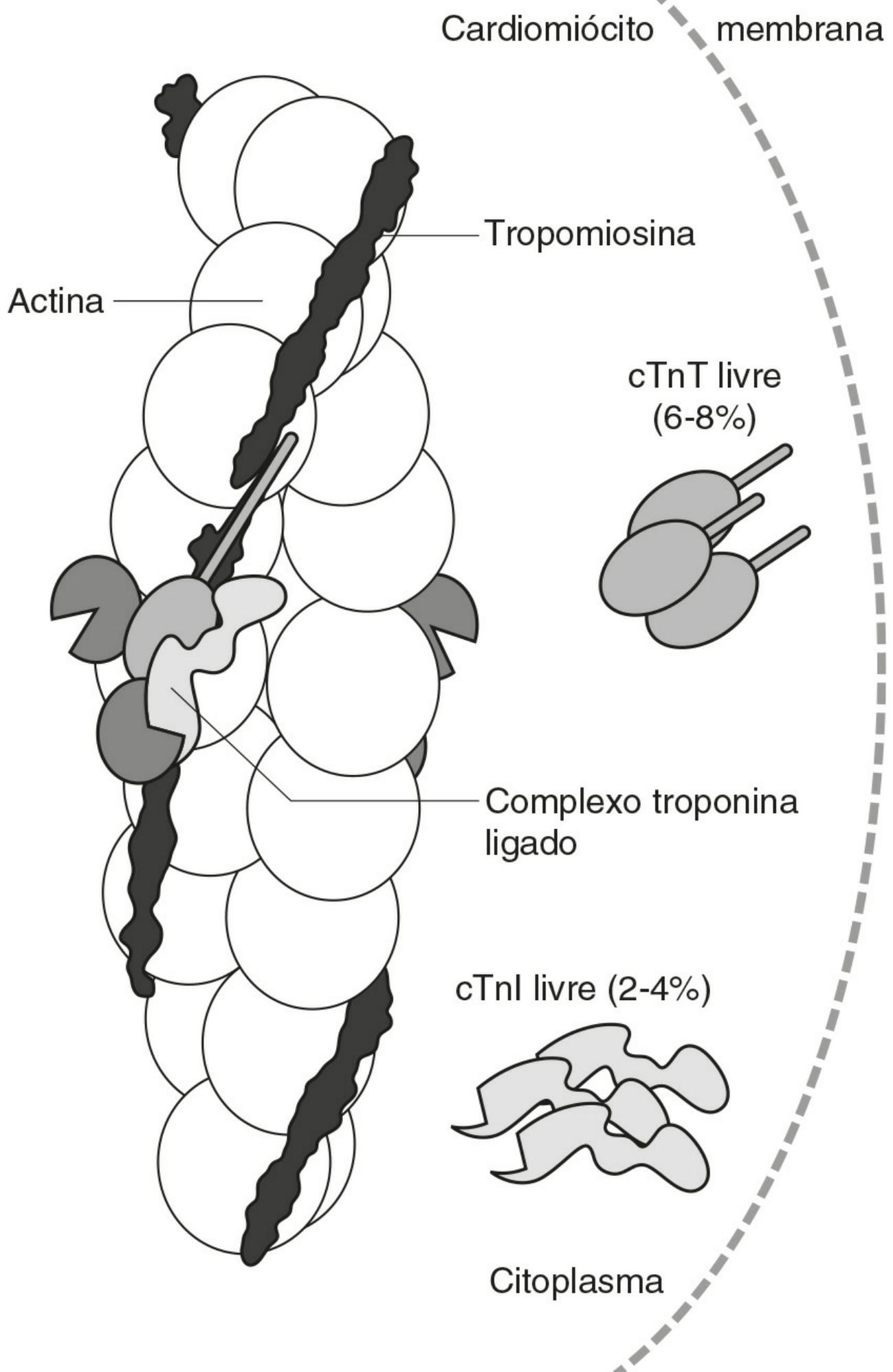


FIGURA 38.3 ■ O filamento fino do cardiomiócito, que consiste de actina com a fita de tropomiosina recostada ao longo do seu comprimento e o complexo de troponina recostado ao longo da fita de tropomiosina. As três proteínas, que constituem o complexo troponina (troponina T (TnT), troponina I (TnI) e troponina C (TnC)) estão ligadas à miofibrila, com pequenas quantidades de TnT e TnI livres no citoplasma. De Gaze D C, Collinson P O 2008 Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Annals of Clinical Biochemistry* 45(4):349-355, com permissão.

As interações cíclicas entre actina e miosina que resultam em contração da musculatura estriada são reguladas pela concentração intracelular de cálcio e são iniciadas pela liberação de íons de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. As principais proteínas que regulam essas interações, tropomiosina e troponina, estão localizadas no filamento de actina (Fig. 38.3). Tropomiosina é uma proteína ligada à actina que forma uma faixa contínua ao longo do filamento de actina. Troponina é um complexo flexível de proteínas com formato de vírgula que se dispõe perpendicularmente à faixa de tropomiosina. Ela compreende três subunidades:

- Troponina T (TnT, 37kDa), responsável pela ligação do complexo à faixa de Tropomiosina do filamento fino, para formar o complexo troponina-tropomiosina (T-TM)
- Troponina I (TnI, 22,5kDa), mantém o complexo T-TM no lugar por meio da Inibição da atividade da enzima actina-miosina ATPase na presença de baixa concentração de cálcio, inibindo, portanto, a contração
- Troponina C (TnC, 18kDa), que detecta e se liga ao Cálcio e regula a contração.

A estrutura do complexo ternário de troponina implica que a ligação do cálcio com a TnC remove o grupo carboxiterminal da TnI do filamento de actina. Isso altera a flexibilidade e a mobilidade do complexo troponina, forçando a tropomiosina para fora dos filamentos de actina, expondo o sítio ativo da miosina. As pontes cruzadas de miosina então se ligam ao filamento de actina, resultando na contração muscular.

A troponina C tem apenas uma forma, que é distribuída por todos os músculos, ao passo que TnT e TnI têm isoformas no músculo esquelético e cardíaco, esta última representado por cTnT e cTnI, respectivamente. Embora a maior parte da troponina intracelular esteja ligada ao filamento fino da miofibrila, uma pequena quantidade de cTnT (6-8%) e cTnI (2-4%) existe livre no citoplasma.

O bombeamento ventricular eficaz depende da contração eficaz do miocárdio, o músculo grosso que forma a maior parte da parede ventricular. A energia imediata para a contração muscular é suprida pela hidrólise de ATP pela actina-miosina ATPase, gerada em sua maior parte pela β -oxidação de ácidos graxos, com metabolismo oxidativo de corpos cetônicos e piruvato, gerando uma quantidade menor de ATP. Os locais de hidrólise de ATP estão nas pontes cruzadas formadas entre os filamentos de actina e miosina e a ATPase se torna altamente ativa apenas quando eles interagem na contração muscular. As concentrações de ATP são mantidas pela doação de grupos fosfato à ADP pela fosfocreatina numa reação rápida catalisada pela creatinoquinase (Cap. 33). O miocárdio tem um suprimento rico de sangue e normalmente extrai aproximadamente 75% do oxigênio do sangue que circula pelo ventrículo esquerdo. Esse processo é facilitado pela mioglobina, uma proteína citoplasmática que contém um grupo heme, que é encontrada em músculos estriados e tem uma alta afinidade pelo oxigênio. Células do músculo cardíaco geram a maior parte do ATP pela β -oxidação de ácidos graxos. Elas são altamente dependentes da respiração aeróbica e não funcionam bem quando o suprimento de oxigênio pelas artérias coronárias é reduzido.

ESTRUTURA E FUNÇÃO ARTERIAL

As paredes das artérias de porte médio, tais como os vasos coronários, são constituídas por três compartimentos celulares separados por duas camadas de tecido conjuntivo elástico condensado (Fig. 38.4). A túnica íntima é separada da túnica média por uma camada fina de tecido elástico denominado lâmina interna elástica. A túnica media é composta por células musculares lisas dispostas em espiral que mantêm o tônus arterial e determinam o diâmetro luminal. A túnica média é separada da túnica adventícia pela lâmina elástica externa, que é uma montagem frouxa de tecido conjuntivo e fibroblastos circundando a artéria. A túnica íntima é coberta por uma camada única de células endoteliais, que separa o conteúdo do sangue da parede arterial. O endotélio parece ter um papel importante na regulação do tônus vascular, assim como inibe a adesão de leucócitos e agregação plaquetária, por meio da liberação de mediadores tais como o óxido nítrico (NO) e prostaciclina. As células endoteliais também expressam o ativador de plasminogênio tecidual (tPA) e o inibidor da ativação de plasminogênio-1 (PAI-1), controlando assim o equilíbrio relativo entre as atividades protrombóticas e fibrinolíticas.

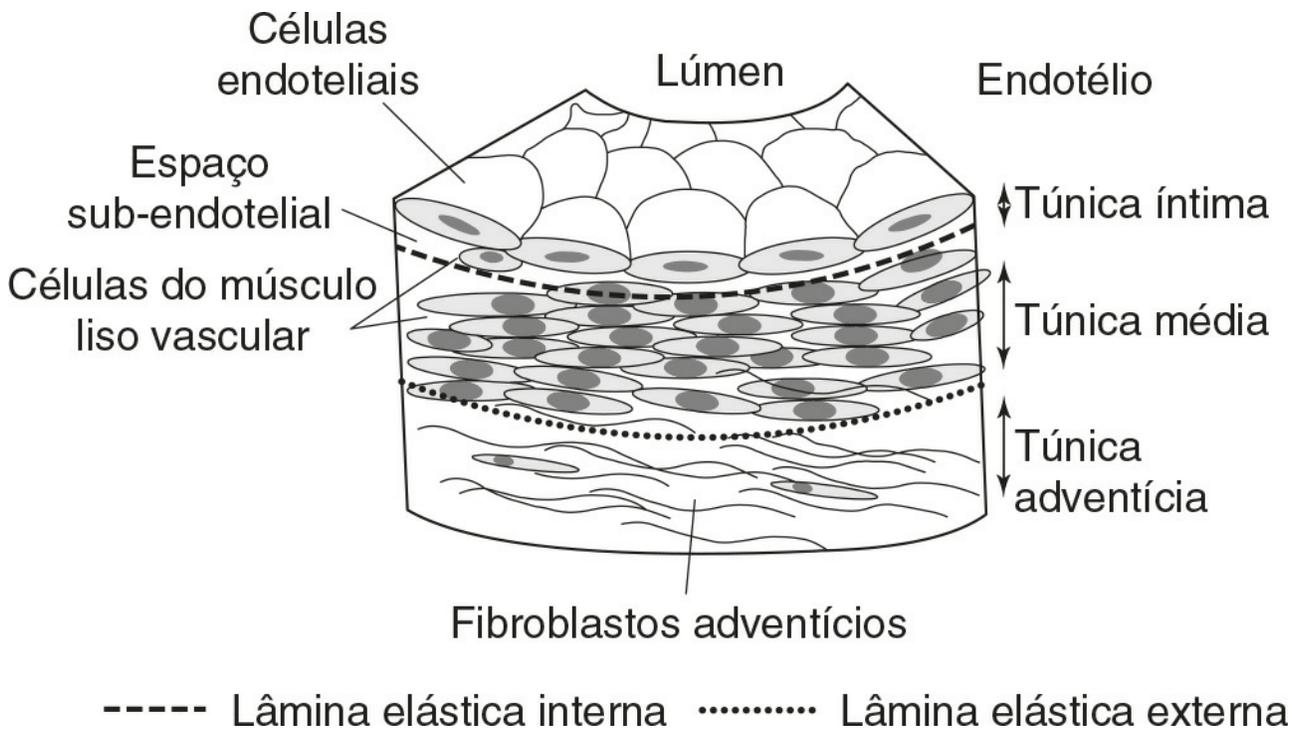


FIGURA 38.4 ■ Estrutura de uma artéria normal de tamanho médio.

ATEROSCLEROSE

Aterosclerose é uma condição inflamatória crônica e degenerativa que afeta artérias de portes médio e grande. (Aterosclerose normalmente não afeta veias, embora possa se desenvolver rapidamente quando elas são usadas como conexões arteriais, p. ex. como desvio das artérias coronárias.) Aterosclerose envolve a deposição progressiva e lenta de lipídeo e matriz proteica na parede arterial, o que causa um estreitamento do lúmen. Características clínicas da aterosclerose são imperceptíveis até um estado avançado (depois de várias décadas), quando há uma redução significativa do suprimento de sangue para os tecidos afetados, causando isquemia ou infarto. Os sinais clínicos agudos associados com aterosclerose são, na maioria dos casos, devido a lesões instáveis e sujeitas a rupturas, levando à hemorragia da placa aterosclerótica. A trombose resultante, a formação de um coágulo obstrutivo dentro de uma artéria, é a causa do infarto do miocárdio.

Teorias da aterogênese inicial

Athere é a palavra grega para “mingau” e descreve a aparência do conteúdo da placa avançada. A compreensão dos eventos celulares que levam à aterosclerose coronária se desenvolveu substancialmente durante as últimas duas ou três décadas devido (1) à aplicação de anticorpos monoclonais específicos para análises imunocitoquímicas das lesões humanas; (2) à clonagem e caracterização dos genes de várias citocinas, fatores de crescimento e receptores celulares de superfície que podem estar envolvidos na aterogênese e que permitiram estudos de expressão gênica, e (3) ao uso de modelos experimentais incluindo o desenvolvimento de animais com genes inativados.

A hipótese da “resposta à lesão”

Ross propôs a hipótese da “resposta à lesão” no início da década de 1970, centrando a atenção na função das plaquetas como uma possível fonte de fatores de crescimento e sua interação com a parede celular danificada. Com a subsequente percepção de que a camada endotelial permanece intacta até o estágio avançado e ulcerado da placa, a teoria foi refinada para enfatizar a importância de formas mais sutis de lesão ao endotélio, sem defeitos anatômicos grosseiros. Foi proposto que inúmeros agentes diferentes poderiam contribuir para a lesão endotelial, incluindo tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia e infecções virais (**Quadro 38.2**). Essa ideia tem sido apoiada por estudos utilizando determinações da disfunção endotelial.

QUADRO 38.2

Causas potenciais de disfunção do endotélio

- LDL elevado/modificado
- Tabagismo
- Hipertensão
- Diabetes melito
- Genética

- Microrganismos infecciosos
- Homocisteína plasmática elevada

Hipótese da oxidação lipídica

A hipótese da oxidação lipídica proposta por Steinberg e colaboradores forneceu um novo mecanismo de lesão endotelial, assim como a explicação para a formação de células espumosas derivadas de macrófagos que são características das lesões iniciais da aterosclerose (Fig. 38.5).

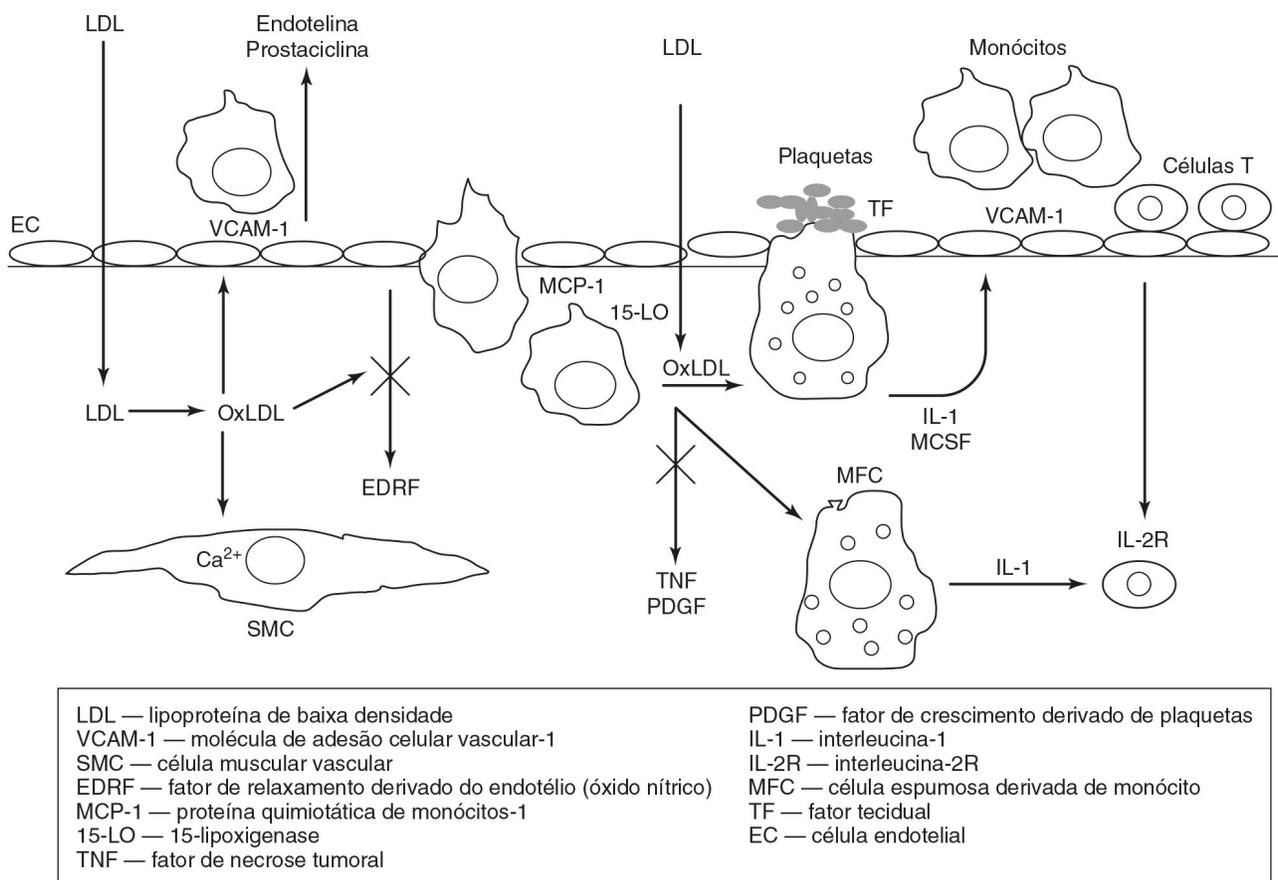


FIGURA 38.5 ■ Fases da hipótese da oxidação lipídica na aterogênese proposta por Steinberg e colaboradores. Adaptado de Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T E, Khoo J C, Witztum J L 1989 Beyond Cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increases its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 320:915-924.

Os monócitos aderem ao endotélio e se acumulam no espaço subendotelial no estágio inicial do processo. Juntamente com as células da musculatura lisa da parede arterial, eles captam o colesterol de forma desregulada e são convertidos em células espumosas carregadas de lipídeos dentro da parede arterial, dando origem à primeira lesão evidente observada macroscopicamente, a estria de gordura. No entanto, essa captação excessiva de colesterol não pode ocorrer pela via dos receptores de lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade (LDL) devido à regulação rigorosa da expressão dos receptores de LDL pelo colesterol intracelular. Goldstein e Brown propuseram a existência de receptores “*scavenger*”, o que permite a obtenção descontrolada de colesterol na forma de LDL modificada. Vários receptores *scavenger* já foram identificados por clonagem molecular e o mais importante deles parece ser o CD36 (também chamado de receptor *scavenger* B). A captação por esses receptores requer modificações químicas da partícula de LDL por alteração enzimática não oxidativa; por oxidação, que acelera o acúmulo de colesterol; por glicosilação ou glicoxidação. O processo de oxidação modifica um resíduo de aminoácido lisina na apolipoproteína B. A oxidação da LDL pode ocorrer em qualquer célula da artéria, incluindo células endoteliais, macrófagos, células da musculatura lisa e linfócitos T.

A oxidação de LDL resulta na formação de isoprostanos que são quimicamente estáveis, radicais livres formados a partir da catálise do ácido araquidônico que são estruturalmente isômeros das prostaglandinas convencionais. Eles refletem a peroxidação lipídica e são marcadores do estresse oxidativo na hipercolesterolemia e aterosclerose. Níveis de isoprostanos estão elevados nas lesões ateroscleróticas e estão localizados nas células espumosas e na matriz extracelular.

Partículas de LDL oxidadas promovem a aterosclerose por meio de um ou mais dos seguintes efeitos:

- Agente quimiotático para monócitos
- Promoção de mudanças inflamatórias e imunes via liberação de citocinas por macrófagos e produção de anticorpos

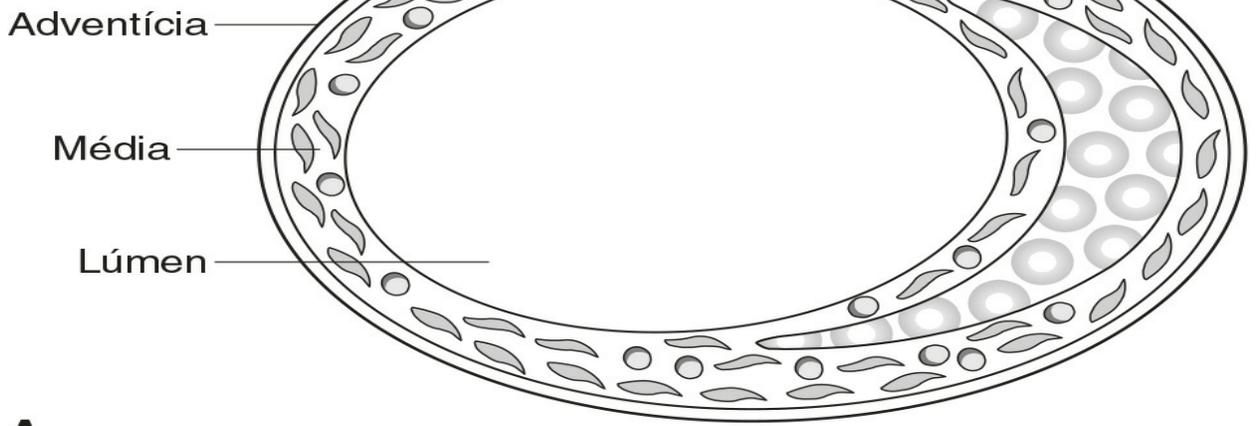
- Captação descontrolada de colesterol via receptores *scavenger* levando à formação de células espumosas (células espumosas podem romper, liberando LDL oxidada, enzimas intracelulares e radicais livres de oxigênio que podem, mais tarde, lesar a parede do vaso)
- Indução da apoptose das células da musculatura vascular lisa e células endoteliais humanas, o que sugere um mecanismo para a hipótese da resposta à lesão da aterosclerose
- Rompimento da superfície da célula endotelial, prejudicando a função endotelial e reduzindo a liberação de óxido nítrico (NO), que é um mediador importante da vasodilatação dependente do endotélio; dano ao endotélio também promove aderência das plaquetas e liberação das citocinas que estimulam a proliferação das células da musculatura lisa
- Causa elevação da agregação plaquetária e da liberação de tromboxano que contribui para a vasoconstrição e formação de trombos intravasculares.

Há evidências convincentes apoiando a noção de que a oxidação de LDL ocorre *in vivo*. Argumentos incluem: (a) epítomos de LDL oxidada têm sido observados em lesões de aterosclerose; (b) LDL isolada das lesões tem propriedades similares à LDL oxidada, reage de forma cruzada com anti-soro produzido contra LDL malondialdeído e LDL 4-hidroxi-não renal modificada e também é reconhecida pelo receptor *scavenger*; (c) modificação de LDL também parece induzir a expressão de neo-antígenos que demonstram uma resposta autoimune – autoanticorpos para LDL oxidada foram encontrados em plasma humano e dentro de lesões ateroscleróticas humanas.

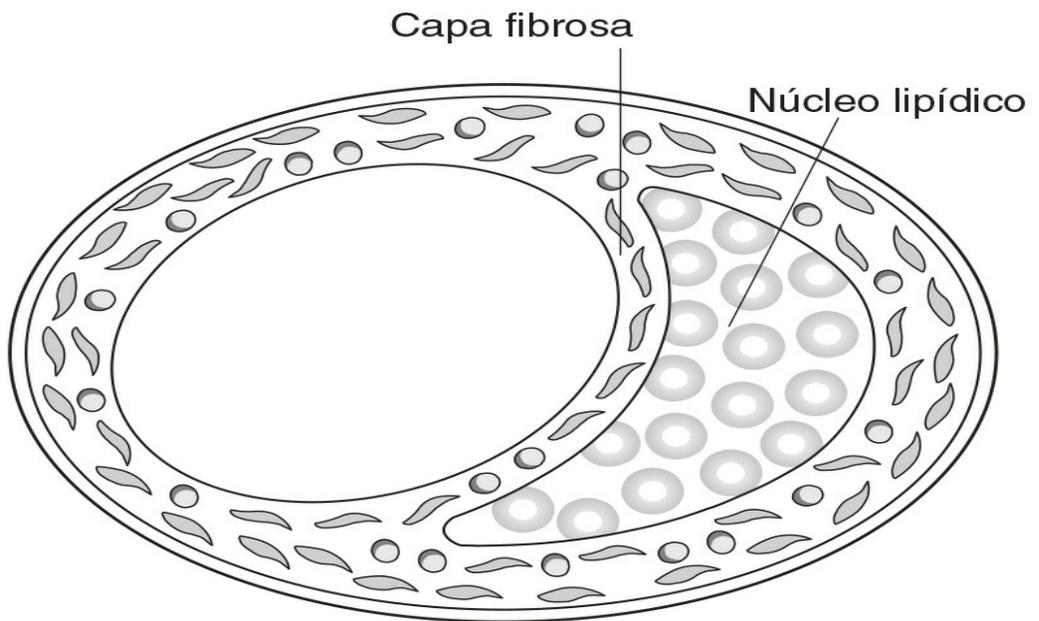
Inibir a oxidação de LDL *in vivo* por meio do tratamento com antioxidantes tais como a vitamina E inibe a aterogênese induzida experimentalmente; a vitamina E pode, também, reduzir a captação de LDL oxidada *in vivo* pela redução da expressão do receptor CD36. A gravidade da aterosclerose em vários modelos animais diferentes (coelho, macaco, hamster, rato) pode ser significativamente melhorada com o tratamento com uma variedade de compostos antioxidantes. Testes clínicos importantes com antioxidantes (vitamina E ou β -caroteno) na população geral foram, no entanto, surpreendentemente decepcionantes, sem efeitos nos resultados demonstrados pela metanálise. Ao invés de a teoria da oxidação lipídica ser relevante para a aterogênese humana, esse achado pode ser devido à escolha errada do antioxidante, da dose errada, dos indivíduos errados ou a se ter estabelecido como alvo uma fase errada da aterogênese: a formação das células espumosas é o estágio inicial da placa ateromatosa e resultados cardiovasculares são notados com a formação da placa avançada, geralmente várias décadas mais tarde.

A lesão fibrogordurosa

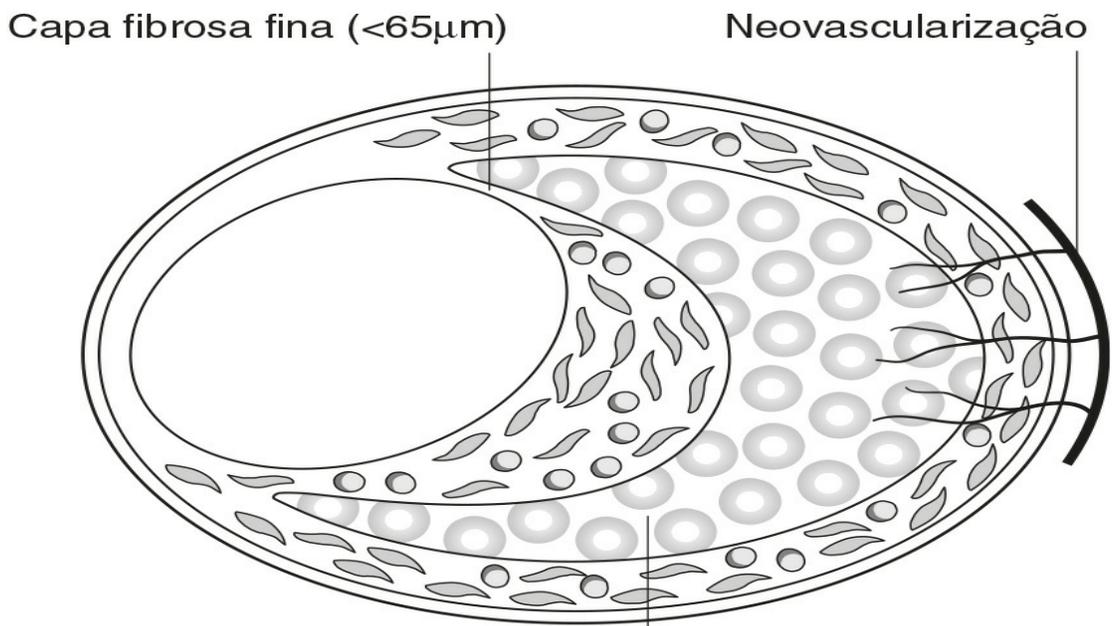
A placa madura é caracterizada por uma capa fibrosa, composta por células de músculo liso e matriz extracelular, sobreposta a um compartimento de lipídeos, cristais de colesterol e células inflamatórias. A conversão da estria de gordura (Fig. 38.6A) numa placa fibrogordurosa (Fig. 38.6B) necessita de recrutamento e proliferação das células da musculatura vascular lisa. Esse processo é conduzido pela interação sinérgica de vários fatores de crescimento, tais como fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento como a insulina e fator básico de crescimento de fibroblastos. Esses fatores são mitógenos das células da musculatura lisa e/ou fatores quimiotáticos e provavelmente contribuem de forma importante para o processo.



A



B



C

-  Macrófago carregado de lipídeo
 -  Célula muscular lisa
 -  Linfócito T
- Núcleo lipídico necrótico grande

FIGURA 38.6 ■ Características de uma placa aterosclerótica. (A) Estria gordurosa. Coleção subendotelial de macrófagos carregados de lipídeo. A placa cresce para o exterior de forma que o lúmen é preservado. (B) Placa madura/fibrogordurosa, caracterizada por uma capa fibrosa consistindo de células musculares lisas e matriz extracelular, p.ex. colágeno. (C) Placa instável, caracterizada por mais células inflamatórias e menos células musculares, principalmente na região do ombro. Núcleo lipídico necrótico grande, capa fibrosa fina e proliferação das células da *vasa vasorum* adventícia.

A placa complicada/ruptura da placa

Placas instáveis, prestes a rachar e romper, são caracterizadas por um grande depósito de lipídeos, uma capa fibrosa fina, poucas células musculares lisas e um número maior de células inflamatórias (Fig. 38.6C). Macrófagos ativados dentro da placa representam uma fonte rica de metaloproteinases de matriz (MMPs). Essa é uma família de proteases que, junto com outras proteases tais como as catepsinas e elastases, têm um papel fundamental no remodelamento tecidual. Em circunstâncias fisiológicas normais, há um balanço entre MMP, que degrada a matriz extracelular, e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs). Entretanto, o aumento da ativação da MMP é responsável por uma variedade de patologias cardiovasculares, incluindo aterosclerose. Isso tem o potencial de causar a desestabilização de regiões de re-endotelização e levar à trombose focal e à ruptura da placa. A região do “ombro” da placa parece ser particularmente vulnerável. Na maioria dos casos fatais de infarto do miocárdio, pelo menos uma artéria coronária principal é estreitada em mais de 75% e isso é normalmente associado com fissuras na placa e trombose.

LESÃO AGUDA DO MIOCÁRDIO

A dor no peito é responsável por uma grande proporção dos atendimentos nos departamentos de acidentes e emergências; o espectro de diagnósticos diferenciais é amplo e, assim como a SCA, inclui dor muscular com poucas consequências, assim como outros diagnósticos potencialmente fatais como embolia pulmonar. Esses diagnósticos podem ser frequentemente diferenciados baseando-se na história, em exames e em achados de ECG.

A isquemia do miocárdio devido à aterosclerose obstrutiva e estável da artéria coronária classicamente causa dor, desconforto e uma sensação de aperto e peso no peito, braço esquerdo ou maxilar, normalmente precipitada pelo esforço e aliviada com repouso e medicamentos anti-angina (p.ex. trinitrato de glicerina sublingual). A angina estável é resultado da isquemia de gravidade insuficiente para causar necrose do miocárdio; mudanças isquêmicas transitórias podem ser aparentes no ECG. A síndrome coronária aguda resulta da erosão ou ruptura das placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, com a liberação de conteúdo pró-trombótico da placa e agregação plaquetária sobreposta ou trombose. A dor é mais grave, dura mais tempo do que a angina estável e não melhora com o repouso. Mudanças isquêmicas podem ser visualizadas no ECG. A oclusão completa do vaso coronário resulta em IM com elevação clássica de ST, isto é, STEMI.

Entretanto, o histórico e o ECG nem sempre são úteis para determinar as causas de dores no peito. Uma proporção significativa de pacientes com SCA não reclamam da dor clássica e muitos pacientes com dor não relacionada ao coração possuem características que podem sugerir dor cardíaca. Anormalidades tipicamente isquêmicas no ECG podem não estar presentes na SCA. A maioria dos pacientes com SCA tem uma oclusão parcial ou transitória da artéria coronária causando isquemia do miocárdio sem elevação persistente de ST, isto é, angina instável (AI) ou NSTEMI. O termo SCA sem elevação de ST (NSTESCA) agrupa a AI e NSTEMI; ele reflete o fato de que ambas as condições são consideradas no mesmo espectro de lesão do miocárdio, dividindo uma patogenia comum, mas diferenciando na gravidade e no prognóstico. A principal característica que distingue NSTEMI da AI é a evidência bioquímica de necrose dos miócitos.

A importância de se diferenciar rápida e precisamente a SCA de dor no peito não cardíaca é que o tratamento precoce influencia a mortalidade e a morbidade. A exclusão de SCA logo no início também irá ajudar a reduzir custos desnecessários na admissão hospitalar e nas investigações, assim como a reduzir o sofrimento do paciente.

A frequência relativa do diagnóstico em pacientes admitidos com SCA é, aproximadamente: STEMI 30-33%, NSTEMI 25% e AI 38-42%. Em pacientes com STEMI, a trombólise imediata (tanto com medicamentos ou PCI) é indicada o mais rápido possível depois que o diagnóstico baseado no ECG é realizado, sem esperar pela elevação confirmatória dos biomarcadores séricos. Pacientes com NSTESCA se beneficiam com o tratamento com antitrombóticos potentes (p.ex. heparina de baixo peso molecular/inibição plaquetária). O teste TACTICS-TIMI 18 (Fig. 38.7) indicou que o subgrupo NSTEMI pode se beneficiar com angiografia e revascularização precoces, enquanto aqueles com AI não se beneficiam, embora outros estudos não tenham confirmado este benefício e, assim, mais estudos precisam ser realizados.

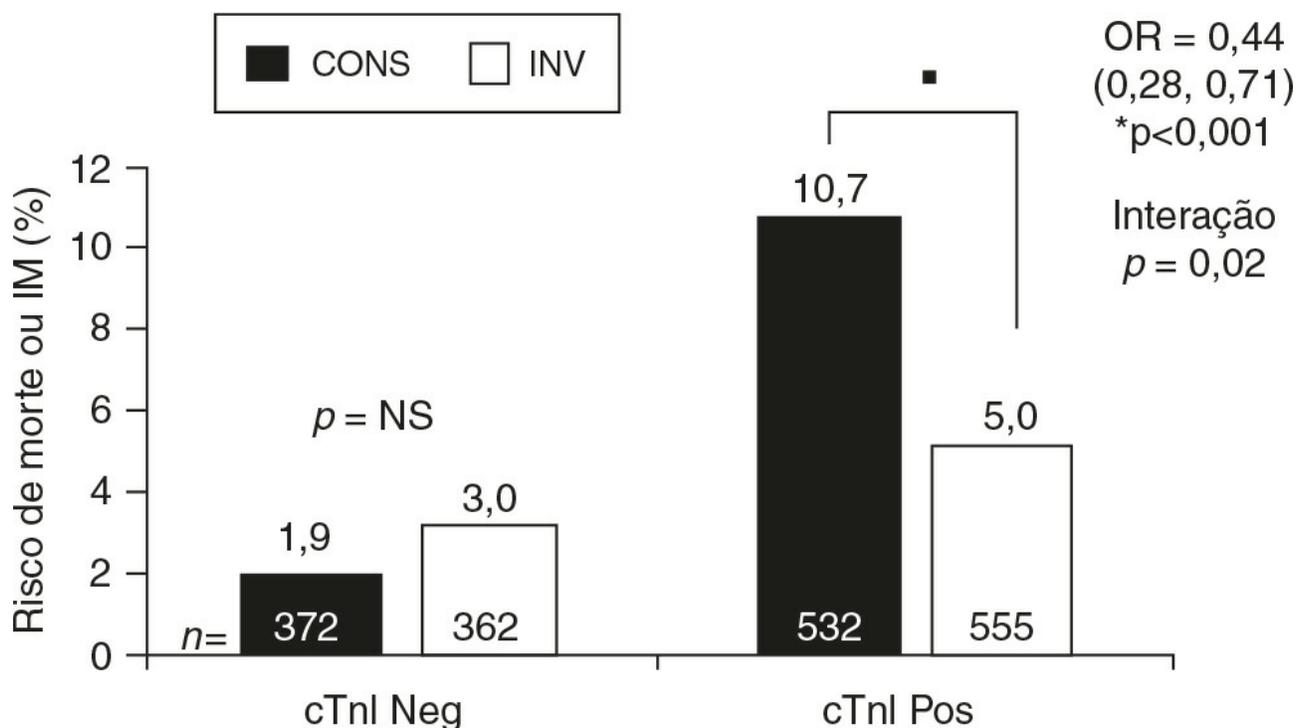


FIGURA 38.7 ■ Teste de TACTICS-TIMI 18, indicando um resultado melhorado quando pacientes com NSTEMI e troponina elevada (cTnI Pos) foram tratados com intervenção invasiva precoce (INV) comparado com o tratamento conservativo. O mesmo benefício não foi observado em pacientes sem uma elevação de troponina (cTnI Neg). Dados de Morrow D A et al. 2007 National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines, Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Clinical Chemistry 53:552-574, com permissão.

Entretanto, está claro que um diagnóstico rápido de SCA é a chave para aprimorar os resultados. Tanto na STEMI quanto na NSTEMI, os miócitos lesionados liberam proteínas estruturais na circulação, o que pode ser mensurado e utilizado como biomarcador da lesão aguda do miocárdio. A definição precisa de infarto do miocárdio descrita pela Força-Tarefa Global ECC/ACC/AHA/WHF 2007 baseia seu primeiro critério nas elevações dos biomarcadores cardíacos (Quadro 38.1). A definição atual prefere o uso de troponina cardíaca, embora haja um consenso de que a definição deva evoluir com avanços científicos posteriores.

Biomarcadores da lesão aguda do miocárdio

Segundos após estabelecimento da isquemia do miocárdio, há a paralisação do metabolismo aeróbico no miócito, inicia-se a glicólise anaeróbica e o potássio escapa para fora da célula. Dentro de alguns minutos, seguem-se o extravasamento de metabólitos, a diminuição no pH e a elevação dos níveis de cálcio intracelular. Em algumas horas, com a depleção sustentada do ATP, a necrose do miócito resulta em mudanças ultraestruturais irreversíveis. Essas mudanças incluem o rompimento do sarcolema e o escape de macromoléculas tais como cTnT e TnI, CK-MB e mioglobina.

Desde o desenvolvimento de terapias trombolíticas para lesão aguda do miocárdio, que deve ser administrada precocemente para ser eficaz, tornou-se fundamental a detecção da necrose dos miócitos de forma precisa e rápida. Durante as décadas de 1980 e 1990, o padrão ouro para o diagnóstico de MI era a isoforma cardíaca-específica da creatinoquinase (CK-MB). No entanto, ficou claro que a CK-MB não se elevava em todos os casos de lesão do miocárdio: biópsia do miocárdio realizada durante a cirurgia de transposição da artéria coronária para angina instável demonstrou áreas de micronecroses do miocárdio e que não havia sido acompanhada de elevação da CK-MB. Desta maneira, há um impulso para o desenvolvimento de biomarcadores mais sensíveis e específicos de necrose cardíaca e há uma gama de marcadores disponíveis atualmente, com especificidades e sensibilidades variadas para os tecidos e padrões diferentes de liberação na circulação (Fig. 38.8).

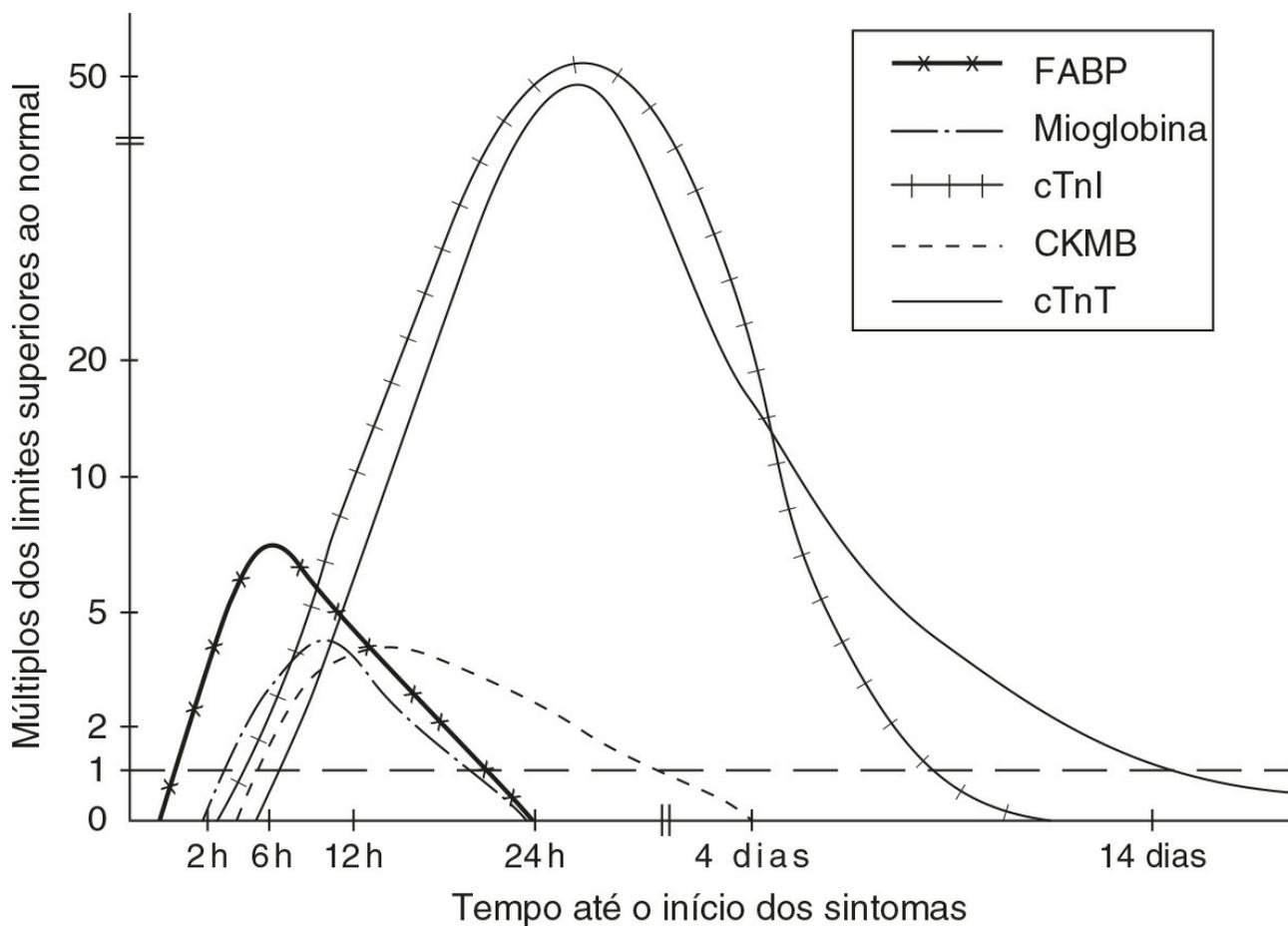


FIGURA 38.8 ■ Padrão de liberação de alguns biomarcadores na circulação após infarto agudo do miocárdio.

O padrão de liberação de biomarcadores é influenciado por:

- localização subcelular: moléculas citosólicas solúveis são liberadas mais rapidamente do que moléculas ligadas às miofibrilas
- massa molecular: moléculas menores podem entrar na circulação diretamente via endotélio microvascular, mas também são filtradas no glomérulo
- enzimas citosólicas: o aumento do cálcio intracelular ativa enzimas citosólicas, incluindo caspases, que promovem a dissociação de proteínas estruturalmente ligadas tais como cTnT e cTnI.

O biomarcador ideal da lesão do miocárdio deve ter uma elevação detectável na circulação logo no início do processo, deve ser específico para a necrose do miocárdio e não se elevar em condições não cardíacas. Nenhum dos biomarcadores cardíacos disponíveis atualmente se enquadram nesse critério, mas o conhecimento dessas limitações melhora consideravelmente sua utilidade clínica. O marcador de escolha atualmente é a cTn, com pouca diferença entre cTnI e cTnT.

Troponinas

Nos últimos 20 anos, a determinação da troponina cardíaca (cTn) revolucionou o diagnóstico de pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda. Testes utilizando anticorpos monoclonais específicos para as isoformas cardíacas de TnT e TnI foram desenvolvidos, os quais identificam micronecroses do miocárdio de forma confiável mesmo quando CK-MB não está elevada. O reconhecimento de seu valor superior na clínica levou, em 2000, à nova definição universal de IM baseada na elevação das troponinas cardíacas, atualizada em 2007 e em 2012 para incluir uma orientação clínica e analítica baseada em evidências para o uso de biomarcadores na condução de casos de SCA. Troponinas cardíacas têm agora papel fundamental no diagnóstico de IAM bem como na estratificação do risco de SCA. A definição atual de IAM requer a detecção de uma elevação e/ou queda da cTn (idealmente) com, pelo menos, uma medida acima do 99º percentil de uma população de referência, juntamente com a evidência clínica de isquemia por meio do ECG.

Embora mais comumente encontrado na miofibrila, uma pequena proporção da cTn total também existe no compartimento citosólico (aproximadamente 6% da cTnT e 3% da cTnI) (Fig. 38.3). A liberação bifásica de cTnT do músculo cardíaco lesionado provavelmente reflete essa distribuição: a liberação inicial na circulação seguida de lesão da membrana durante a isquemia grave torna-se detectável depois de 3 horas com um pico após 14 horas. Essa etapa é seguida de uma lenta dissociação e uma degradação dos miofilamentos, levando à liberação contínua durante 3 a 5 dias. As elevações persistem por

mais de dez dias, permitindo um diagnóstico tardio de IM. Há um debate sobre o fato de a cTn ser liberada antes da morte celular, isto é, num estágio reversível da lesão. Para apoiar essa ideia há a descoberta de elevações discretas de cTn circulante em alguns triatletas após exercício intenso. Entretanto, em termos práticos, isso não é uma questão crítica, uma vez que, na maioria das situações, exceto durante o exercício intenso, a elevação de cTn está associada com uma evolução ruim, apesar de a lesão ser considerada reversível. Assim como serve de base para o diagnóstico de IM, cTn também é útil para avaliar e controlar o risco em pacientes com suspeita de SCA. Pacientes classificados previamente com AI baseando-se na CK-MB normal podem ser reclassificados como NSTEMI, com elevação das concentrações séricas de troponinas associadas com um maior risco de recorrência de episódios de problemas cardíacos.

Em alguns casos, anticorpos para TnT cardíaca fazem 0,5 a 2% de reação cruzada com a TnT do músculo esquelético, assim o músculo esquelético pode ser uma fonte de elevação de níveis plasmáticos dessas substâncias. A TnI parece não ser expressa no músculo esquelético e pode, portanto, ser mais específica para a necrose de miócitos. Entretanto, na maioria das situações clínicas, a especificidade de cTnT é comparável à do cTnI.

Há apenas um teste de cTnT comercialmente disponível, mas uma gama de imunoenaios para cTnI, que exibem diferentes sensibilidades e especificidades analíticas. Fatores determinantes potenciais incluem a falta de padronização, a ocorrência de modificações pós-translacionais de ambas, cTnI e cTnT, e a variação em reatividades cruzadas do anticorpo para as várias formas detectáveis de cTnI resultantes de sua degradação.

O documento de consenso do ESC/ACC sobre a definição de infarto do miocárdio recomenda que cada laboratório use um valor de corte igual ao 99º percentil da população de referência. Atualmente, cTnT e cTnI são normalmente não detectáveis em indivíduos saudáveis usando testes convencionais; entretanto, o 99º centil é muito baixo e a maioria dos testes não têm uma boa precisão em baixa concentração. Isso limita a capacidade de detectar mudanças em amostras seriadas, mas não eleva o número de resultados falso positivos. Desta maneira, num cenário clínico adequado, qualquer elevação da concentração da troponina T ou I acima do 99º percentil para a população de referência indica um infarto do miocárdio. O ponto de corte varia com o teste utilizado, embora, para cTnT (para cada teste, há apenas um fabricante), esse valor seja normalmente considerado como 0,1µg/L. É importante que os clínicos estejam familiarizados com o valor de 99º percentil do teste usado no próprio laboratório e estejam cientes de que os limites de decisão vão variar de acordo com os diferentes testes. Uma tabela regularmente atualizada mostrando as características dos reagentes disponíveis para cTn é mantida pela International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine e pode ser encontrada em: <http://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/documents-of-the-sd/>.

Com o acúmulo de dados, ficou evidente que mesmo pequenas elevações de troponina estão associadas com uma evolução ruim. Em pacientes com SCA cuja concentração de troponina é abaixo do 99º percentil, ainda há uma associação entre o valor da troponina e a evolução clínica. Dessa forma, também é importante definir o limite inferior para detecção. Deve ser considerada a menor concentração na qual a CV entre grupos de 10% é alcançada e, para cTnT, isso está em torno de 0,03µg/L. Entretanto, a maioria dos testes de cTn em uso na rotina clínica atual tem baixa precisão abaixo do 99º percentil. A percepção de que o teste tenha utilidade clínica nesse patamar levou a uma necessidade do desenvolvimento de testes que consigam detectar, de forma confiável, concentrações baixas, resultando em várias gerações de ensaios para troponina.

Embora a terminologia para nomear as gerações de testes para cTn sejam inconsistentes, os ensaios mais modernos são normalmente classificados como testes “sensíveis”. A próxima geração de ensaios deve ser capaz de determinar a troponina cardíaca com um CV total de <10% em concentrações significativamente abaixo do 99º percentil da população de referência normal. Assim eles podem ser chamados de testes para cTn de alta sensibilidade (hs-cTn, do inglês *high sensitivity*). Eles devem medir a troponina na maior parte dos indivíduos normais e ser capazes de detectar mudanças em exames seriados numa variação abaixo do 99º percentil, potencialmente resultando num diagnóstico precoce e numa melhor condução do SCA.

Troponinas de alta sensibilidade

A mais nova geração de ensaios para Tn tem um limite de detecção na ordem de 10 a 100 vezes mais baixo do que os ensaios “sensíveis” disponíveis atualmente. Por definição, estes testes de alta sensibilidade detectam cTn na maioria dos indivíduos saudáveis com precisão aceitável. Eles têm o potencial de elevar a precisão e a rapidez do diagnóstico de SCA. Há um número de diferentes ensaios de cTn de alta sensibilidade em vários estágios de desenvolvimento; no caso de cTn de alta sensibilidade, um valor >14ng/L é considerado anormal. Na falta de padronização, limites de decisão separados são requeridos para diferentes ensaios de cTn de alta sensibilidade.

Porque pequenas diferenças podem ser muito significantes quando se analisa valores tão baixos, ensaios de cTn de alta sensibilidade estão mais sujeitos a fatores analíticos do que ensaios sensíveis. Mesmo a hemólise leve reduz os valores de cTn e o tipo de amostra (heparina ou EDTA ou soro) também pode influenciar o resultado. Há maior potencial para a elevação de cTn originada do músculo esquelético no teste de cTn de alta sensibilidade quando comparado com o ensaio sensível. Alguns ensaios mostram diferenças baseadas no gênero no valor do 99º percentil.

Uma vez que os ensaios hs-cTn podem detectar cTn em indivíduos sem lesão aparente no miocárdio, é possível estabelecer um intervalo de referência para indivíduos saudáveis. Valores acima do 99º percentil (uma redução considerável no limite de diagnóstico comparado com o 99º percentil dos ensaios sensíveis) estão associados com prognósticos ruins, sendo importante a ênfase na detecção de elevações e diminuições. Estudos iniciais indicam que hs-cTn deve facilitar o diagnóstico precoce de IAM como ela é atualmente considerada. Entretanto, para aumentar a sensibilidade diagnóstica é necessária uma redução na especificidade diagnóstica. A proporção de pacientes falsamente diagnosticados com um IM se eleva se o diagnóstico for baseado na hs-cTn, particularmente se sintomas clínicos ou alterações no ECG são incertos. Mesmo dentro do intervalo de referência, é evidente que, quanto maior o valor, maior o risco para o indivíduo, e hs-cTn, assim, parece ser um marcador melhor para estratificar o risco de SCA a longo prazo quando comparado com testes mais sensíveis.

Ainda há muitas questões não respondidas relacionadas com o uso de hs-cTn em testes para SCA, incluindo qual grau de alteração pode ser considerado como uma elevação, o que exatamente uma elevação significa, quais são suas implicações prognósticas e se isso pode ser utilizado para influenciar na condução do quadro para aprimorar os resultados. Até que estas questões possam ser esclarecidas, a função da hs-cTn no quadro agudo continuará a evoluir e deve ser interpretada em conjunto com o quadro clínico. Pode haver algum problema se o ensaio for utilizado sem uma seleção prévia e em pacientes com pouca probabilidade de apresentar SCA.

A utilização das medidas de hs-cTn pode ser mais útil em pacientes com risco estratificado do que em síndromes coronárias agudas, incluindo insuficiência renal, falha cardíaca, amiloidose cardíaca, e nos idosos.

Outras causas de elevação da cTn

cTnT e TnI são marcadores sensíveis e específicos da lesão do miocárdio quando usados como recomendado pelas definições universais atuais de infarto do miocárdio, com um ponto de corte do 99º percentil. Entretanto, a redução do ponto de corte pode levar a uma interpretação de cTn elevada devido à isquemia, quando a elevação é devido a uma lesão no miocárdio por outras causas. Para evitar o diagnóstico incorreto, é importante reconhecer a ampla variedade de enfermidades, além da SCA, que pode causar elevação da cTn. Entre elas destacam-se enfermidades que deveriam estar no diagnóstico diferencial de IM, tais como embolia pulmonar, insuficiência cardíaca e miocardite. O diagnóstico diferencial pode ser visto no [Quadro 38.3](#). Apesar de a cTn elevada que não é causada pela SCA confundir a interpretação clínica, considerações cuidadosas a respeito da fonte da elevação ajudarão o clínico a determinar seu significado clínico. Já houve algumas descrições ocasionais de cTn falsamente elevada como resultado de interferência analítica, mas essa ocorrência é rara e a elevação de cTn na ausência de isquemia reflete uma lesão no miocárdio por uma outra causa. Resultados anormais podem ocorrer como resultado da interferência devido à presença de micropartículas em amostras coaguladas.

QUADRO 38.3

Diagnóstico diferencial de elevação de troponina plasmática que não seja devido a síndrome coronária aguda ou insuficiência cardíaca

Doença aguda

- Cardíaca ou vascular
 - Endocardite
 - Miocardite
 - Pericardite
 - Espasmo da artéria coronária
 - Dissecção aórtica aguda
 - Acidente cerebrovascular
 - Síndrome do balonamento apical
 - Sangramento gastrointestinal
 - Permanência na UTI
- Respiratória
 - Embolia pulmonar
 - Síndrome da angústia respiratória no adulto (ARDS)
- Infecção
 - Sepsis
 - Infecção viral
- Causas diversas
 - Rabdomiólise
 - Doença de Kawasaki
 - Púrpura trombótica trombocitopênica
 - Neonatos: prematuros ou peso ao nascer muito baixo
 - Complicações agudas de algumas desordens herdadas, incluindo a distrofia muscular de Duchenne e a neurofibromatose
 - Exposição ambiental aguda ao monóxido de carbono ou sulfeto de hidrogênio
 - Cocaína

Doença crônica

- Desordens cardíacas infiltrativas
 - Amiloidose
 - Sarcoidose
 - Hemocromatose
 - Escleroderma
- Hipertensão
- Endócrinas
 - Diabetes
 - Hipotireoidismo
- Comprometimento renal

Doença iatrogênica

- Procedimentos invasivos
 - Enxerto de desvio da artéria coronária
 - Intervenção coronária percutânea
 - Ablação por cateter com radiofrequência
 - Reparo de defeito congênito
 - Transplante cardíaco
 - Ressecção pulmonar
 - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP)
- Procedimentos não invasivos
 - Cardioversão
 - Litotripsia
- Medicamentos, especialmente quimioterapia
 - Adriamicina
 - 5-Fluorouracil

Lesão do miocárdio

- Trauma direto
- Exercício de resistência extenuante
- Venenos
 - Serpente
 - Água viva
 - Aranha
 - Centopeia
 - Escorpião

Creatinoquinase-MB (CK-MB)

A creatinoquinase (CK) está presente em quantidades grandes tanto no músculo esquelético quanto no músculo cardíaco, bem como também é encontrada no cérebro. Sua falta de especificidade limita sua eficácia como marcador cardíaco, sendo falsos positivos em traumas e pacientes pós-cirúrgicos um problema marcante. A proteína é formada a partir de dois dímeros, M e B (cada um com pesos moleculares de 40kDa) e, dessa forma, três isoenzimas diferentes são possíveis: CK-MM, CK-BB e CK-MB. A isoenzima MB é predominantemente encontrada no coração, compreendendo cerca de 40% da atividade de CK no músculo cardíaco e 2% ou menos da atividade na maior parte dos grupos musculares esqueléticos e outros tecidos.

A atividade da isoenzima CK-MB é rápida e facilmente mensurada e é amplamente disponível; era o marcador cardíaco de ponta até a descoberta da troponina cardíaca, um teste mais específico e mais sensível. A determinação da isoenzima CK-MB pode ser feita pela mensuração da atividade catalítica da fração MB após a inativação da fração MM por anticorpos (mensuração da “atividade”) ou pela determinação direta de CK-MB por detecção imunológica utilizando anticorpos (mensuração da “massa”). As técnicas mais modernas medem a massa de CK-MB, que é mais sensível do que a atividade. Essas técnicas também evitam a detecção de macro-CK (CK ligada à IgG e dímeros de CK mitocondrial), o que pode confundir o diagnóstico nos testes que medem a atividade de CK. A presença de macro-CK deveria ser considerada quando CK-MB está numa porcentagem elevada (>20%) em relação à CK total.

Apesar de a CK-MB estar principalmente confinada ao coração, há quantidades mensuráveis no músculo esquelético, somando mais de 20% em alguns grupos musculares, embora o painel geral seja de cerca de 1%. Dessa forma, uma lesão muscular concomitante (incluindo exercício e rabdomiólise) pode reduzir a especificidade da CK-MB. Após o IM, a CK-MB plasmática atinge o pico um pouco antes da CK total e também retorna ao normal mais rapidamente. A CK-MB se eleva cerca de 3 a 4 horas após a necrose do miocárdio, atingindo um pico em 10 a 24 horas, e retorna ao normal em 72 horas. Embora seja potencialmente útil no diagnóstico do IM no estágio inicial, é menos útil na confirmação do diagnóstico do IM de apresentação tardia, uma vez que a concentração de enzimas geralmente retorna aos valores limites de referência dentro de três dias. A mesma propriedade faz a CK-MB útil na detecção do reinfarto, visto que a cTn não normaliza tão rapidamente; no entanto, uma elevação posterior de cTn a partir de um padrão basal elevado também indica o reinfarto.

A CK-MB é superada em especificidade pelas técnicas modernas de cTn e as técnicas mais atuais e sensíveis de cTn vão excluir qualquer utilidade remanescente da CK-MB.

Mioglobina

A mioglobina é uma proteína relativamente pequena (17,8kDa) contendo um grupo heme e é encontrada em grande quantidade no citoplasma de células musculares estriadas, onde sua principal função é manter o transporte de oxigênio. A mioglobina corresponde a 2% do total de proteínas musculares. Sua alta relação tecido:plasma, em combinação com seu tamanho pequeno, faz com que ela se eleve rapidamente na circulação após a necrose do miocárdio. De fato, é o indicador mais precoce disponível rotineiramente para a detecção, tanto de lesão no músculo esquelético quanto cardíaco, aparecendo na circulação dentro de 1 a 3 horas após a necrose do miocárdio, tendo seu pico em torno de 6 a 9 horas, antes de retornar ao normal após 24 a 36 horas. Seu tamanho molecular reduzido também resulta num tempo curto de detecção visto que também é filtrada rapidamente pelos rins.

A mioglobina tem sido usada há algum tempo como um indicador de lesão muscular e tem recebido muita atenção como um marcador cardíaco devido à rapidez de sua liberação. Entretanto, sua distribuição generalizada em todas as células musculares estriadas limita a sua especificidade como um marcador de lesão do miocárdio e sua utilidade vem declinando com o aumento da disponibilidade de biomarcadores cardíacos mais específicos. Seu valor preditivo negativo relativamente alto sugere que ela pode ser útil na exclusão precoce de IM agudo.

A mioglobina pode ser mensurada no soro por radioimunoensaio. Entretanto, biomarcadores de SCA requerem um tempo de resposta analítico curto para que as aferições sejam clinicamente úteis. Determinações mais rápidas são realizadas com o imunoensaio de aglutinação em látex ou fluoroimunoensaio. A utilidade clínica da mensuração de mioglobina por testes rápidos em combinação com a cTn com ou sem CK-MB para a exclusão da SCA está sendo avaliada atualmente.

Proteína ligante de ácido graxo tipo cardíaco (H-FABP)

São proteínas de baixo peso molecular (15kDa) encontradas em grandes quantidades em órgãos associados com metabolismo significativo de ácidos graxos, o que inclui o fígado e o intestino, assim como o coração. Há nove tipos distintos. A isoforma H-FABP está presente em grandes concentrações nos miócitos cardíacos, embora também seja encontrada em concentrações menores em outros tecidos como músculo esquelético, túbulos contorcidos distais dos rins, cérebro, glândulas mamárias lactantes e placenta. Em condições aeróbicas o metabolismo de ácidos graxos livres (FFA, do inglês *free fatty acid*) de cadeia longa representa a maior fonte de geração de ATP no miocárdio. Ácidos graxos livres são pouco solúveis na fase aquosa e circulam no plasma ligados à albumina. No citoplasma do miócito, FFA de cadeias longas são reversivelmente ligados ao H-FABP que parece facilitar o transporte para a membrana externa da mitocôndria onde se inicia o processo de beta-oxidação.

O potencial do H-FABP como marcador de lesão miocárdica tem sido reconhecido desde que foi demonstrada sua liberação em lesões do miocárdio em 1988. Vários estudos reportaram sua utilidade clínica como um marcador precoce do IM agudo (usando o critério da Organização Mundial de Saúde que estava sendo praticado na época). Em geral, este marcador mostrou igualmente ou mais eficaz do que a mioglobina: isso ocorre provavelmente devido à sua maior concentração relativa no músculo cardíaco, sendo a mioglobina também encontrada em quantidades semelhantes nos músculos cardíaco e esquelético. Depois do IM agudo, uma elevação é detectada no plasma cerca de 1,5 hora após o início dos sintomas, um pico na concentração é alcançado após 4 a 6 horas, e, devido ao *clearance* renal rápido, a concentração retorna aos níveis normais após 20 horas.

A concentração normal basal de H-FABP detectável no plasma é provavelmente devido à liberação contínua a partir de células musculares lesionadas. Apesar de o seu tamanho pequeno torná-la útil como um marcador precoce, isso também implica que ela é eliminada rapidamente pelos rins. Na doença renal o nível plasmático de H-FABP é elevado de forma marcante, tornando a interpretação mais difícil. Com a função renal normal, a manutenção da concentração elevada pode ser indicativa de reinfarto, que pode não ser notado por marcadores como a cTn, que retorna aos níveis basais de forma mais lenta.

As técnicas modernas para H-FABP baseiam-se em anticorpos monoclonais que não apresentam reatividade cruzada (diferente do teste anterior). Exames rápidos em pontos de atendimento tornaram-se disponíveis recentemente. Como teste autônomo, os testes atuais para H-FABP não têm demonstrado ter a especificidade e a sensibilidade necessárias para diagnosticar com segurança o princípio de IM. Estudos posteriores precisam ser realizados para examinar a função em potencial, o que pode ser parte de um painel com um marcador que tenha um prazo complementar.

Outros

Copeptina, um peptídeo de 39 aminoácidos, é a porção C-terminal da vasopressina pró-arginina (AVP) e é liberada junto com a AVP durante o processamento do peptídeo precursor. Ela é, portanto, um marcador para vasopressina, que está significativamente envolvida na regulação da resposta endógena ao estresse e está presente em concentrações elevadas no IM, na insuficiência cardíaca e em estágios diferentes do choque. As concentrações de copeptina estão elevadas de 0 a 4 horas após o início dos sintomas de IM agudo e podem ter valor quando combinadas com a troponina.

Outros marcadores potenciais da lesão aguda do miocárdio que foram avaliados, mas cujas evidências que suportem sua utilização na rotina ainda são insuficientes, são a albumina modificada pela isquemia (IMA), a isoenzima da glicogênio-fosforilase (GP-BB) e o CD40 ligante solúvel, entre outros.

Testes para outras causas de dor no peito

A determinação do dímero-D pode ser de alguma utilidade no diagnóstico de embolia pulmonar. O dímero-D é um produto de degradação liberado na circulação quando a fibrina (envolvida na formação do trombo) passa por fibrinólise endógena. Uma concentração baixa no plasma no estabelecimento de risco clínico baixo de embolia pulmonar exclui o diagnóstico de embolia pulmonar. Entretanto, se o risco clínico for alto, o paciente necessitará de investigações posteriores (p.ex. exame de perfusão e ventilação, angiografia pulmonar por tomografia computadorizada), mesmo que as concentrações do dímero-D estejam baixas. Concentrações elevadas de dímero-D ocorrem de forma não específica em outras condições, como IM, pneumonia e outras formas de sepse.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é uma falha em encher (IC diastólica) ou esvaziar (IC sistólica) o coração de sangue, ou ambas. O termo “insuficiência cardíaca congestiva” implica a congestão dos pulmões devido à pressão nas costas causada pela insuficiência do ventrículo esquerdo em bombear sangue pelo corpo. Sem dúvida, a causa mais comum é a doença cardíaca isquêmica, mas também pode resultar de qualquer patologia cardíaca estrutural ou funcional, incluindo doença da válvula cardíaca, hipertensão ou cardiomiopatia viral. A dispneia é o sintoma predominante, embora a insuficiência cardíaca crônica possa ser relativamente assintomática nos estágios iniciais. Também pode se apresentar como uma emergência médica (edema pulmonar agudo com risco de vida). Há um amplo espectro de gravidade entre estes extremos e a insuficiência cardíaca sintomática é uma causa relativamente comum de atendimento nos prontos-socorros.

A insuficiência cardíaca tem uma prevalência de aproximadamente 2%, embora seja marcadamente elevada em idosos, afetando mais de 15% dos indivíduos com mais de 85 anos. É provável que se eleve em prevalência conforme a população envelhece. É mais comum em homens do que em mulheres em qualquer idade. A condição é progressiva e pacientes com insuficiência cardíaca podem ter uma expectativa de vida reduzida e uma qualidade de vida ruim. No Reino Unido, mais de 40% dos pacientes não sobrevivem mais do que 18 meses a partir do diagnóstico.

Tanto a mortalidade quanto a morbidade podem ser reduzidas com um tratamento apropriado (p.ex. inibidores de ECA e alguns beta-bloqueadores), que depende de um diagnóstico preciso. A incerteza clínica contribui para um prognóstico ruim em pacientes que apresentam dispneia. Entretanto, a certeza do diagnóstico nem sempre é simples. A ecocardiografia Doppler e a bidimensional são amplamente utilizadas e, além de demonstrarem a perda da função sistólica ou diastólica, direita ou esquerda, também fornecem informações sobre a etiologia. Entretanto, em muitos sistemas de saúde o acesso a tais testes pode ser limitado, portanto, tem havido um interesse considerável em testes bioquímicos para detecção, diagnóstico, prognóstico e monitoramento do tratamento.

Peptídeos natriuréticos

Tem havido um interesse muito grande pelos peptídeos natriuréticos (PNs) que são secretados pelo miocárdio, como potenciais marcadores para IC. O peptídeo natriurético tipo-B (PNB) foi originalmente identificado no cérebro, mas sabe-se atualmente que é liberado primariamente pelo coração, especialmente pelos ventrículos. É sintetizado como um pró-hormônio, cuja porção C-terminal é clivada na liberação pelo miocárdio para produzir PNB (um peptídeo biologicamente ativo de 32 aminoácidos) e um fragmento N-terminal do hormônio denominado NT-proPNB (76 aminoácidos e biologicamente inerte). Ambos podem ser mensurados no plasma e, em indivíduos normais, as concentrações plasmáticas de PNB e NT-proPNB são semelhantes (aproximadamente 10pmol/L). Entretanto, tanto na insuficiência cardíaca sistólica como na diastólica, as concentrações plasmáticas de ambos se elevam, NT-proPNB proporcionalmente mais do que PNB, com concentrações de NT-proPNB aproximadamente quatro vezes mais elevadas do que PNB.

Valores críticos

A determinação de PNB ou de NT-proBNP ajuda a discriminar entre IC e outras causas de dispneia. Um valor normal de cada parâmetro (PNB < 100ng/L [29pmol/L] ou NT-proPNB < 400ng/L [47pmol/L]) torna menos provável uma insuficiência cardíaca compensatória (valores de exclusão) e sugere uma causa respiratória ou outra causa de dispneia. Altas concentrações plasmáticas (PNB >400ng/L ou NT-proPNB >2000ng/L) sugerem fortemente um diagnóstico de função ventricular anormal (valores de inclusão). Valores intermediários (PNB 100-400ng/L [29-116pmol/L] ou NT-proPNB 400-200ng/L [47-236pmol/L]) devem apressar uma pesquisa por uma causa não cardíaca de dispneia: por exemplo, COPD. Aproximadamente 75% dos pacientes nessa zona cinza terão IC, que é relativamente leve e tem um bom prognóstico.

Fatores não relacionados à IC influenciando PNs

Os valores variam conforme o teste utilizado e com a idade, o gênero e o índice de massa corpórea: valores normais tendem a se elevar com a idade e a ser maiores em mulheres do que em homens e, para PNB, menores em indivíduos obesos. A concentração plasmática de ambos tende a ser menos elevada na insuficiência cardíaca com a fração de ejeção (FE) preservada do que na insuficiência cardíaca com baixa FE. Uma elevação na concentração pode ocorrer em outras condições tais como hipóxia (p.ex. embolia pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica), isquemia do miocárdio, taquicardia, fibrilação atrial, hipertrofia do ventrículo direito, sobrecarga do ventrículo direito, doença renal (particularmente NT-proPNB), cirrose hepática, diabetes e sepse. Não é necessário ajustar valores de exclusão para idade ou gênero, mas já foi sugerido que indivíduos obesos (IMC >30kg/m²) devam ter seu PNB duplicado para usar os valores de corte citados anteriormente. Até o presente, nenhuma correção foi sugerida para NT-proPNB na obesidade. Concentrações plasmáticas de ambos os parâmetros, particularmente NT-proPNB, devem ser interpretadas em conjunção com a estimativa da função renal.

Utilidade clínica

Quando concentrações elevadas ocorrem pela insuficiência cardíaca, são um indicador útil de prognóstico. Testes com quaisquer desses marcadores de diagnóstico sugerem que sua utilização pode reduzir tanto o tempo de internação quanto o custo total do tratamento. Ambos os marcadores fornecem informação de prognóstico em pacientes com IC crônica e aguda e o PNB plasmático também tem valor prognóstico em pacientes com disfunção LV assintomática ou minimamente sintomática. A orientação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido (2010) sugere que as determinações de PNB ou NT-proPNB sejam a primeira linha de investigação em pacientes com suspeita clínica de IC, sem que tenha havido um IM prévio (Fig. 38.9). Também sugere que pacientes com altas concentrações (PNB >400ng/L ou NT-proPNB >2000ng/L) devam ser encaminhados dentro de duas semanas para a ecocardiografia e para o aconselhamento de um especialista, devido às implicações de um prognóstico ruim. A elevação de PNB ou NT-proPNB é também um indicador independente de prognóstico de mortalidade em pacientes com alto risco de DCC (doença cardíaca coronariana) e naqueles com DCC estabelecida. O valor de aferições seriais para guiar os cuidados com a IC aguda ainda não foi demonstrado conclusivamente, possivelmente devido às variabilidades biológicas intra-indivíduos e à variabilidade analítica.

Diagnóstico de insuficiência cardíaca

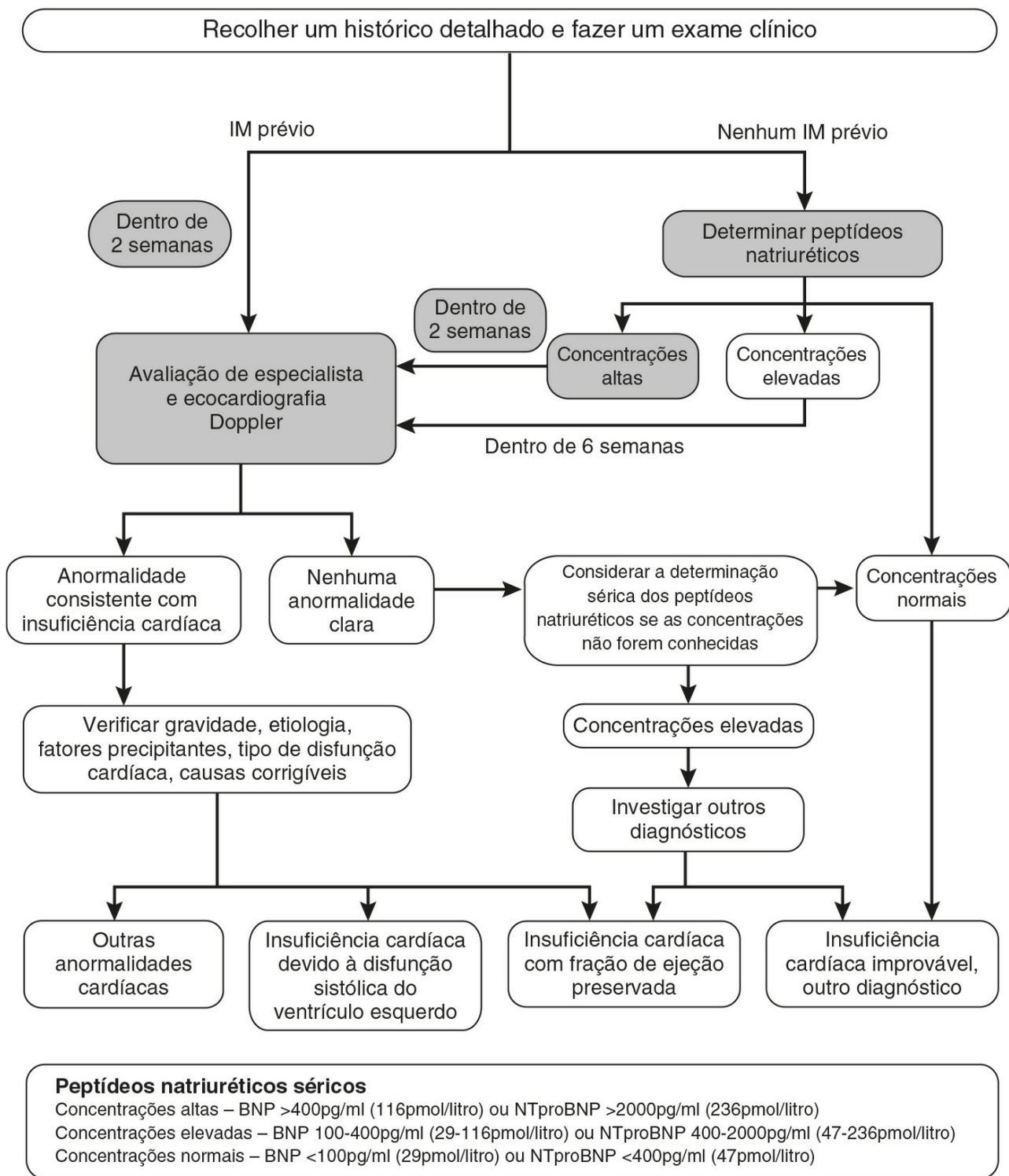


FIGURA 38.9 ■ Algoritmo para o diagnóstico da insuficiência cardíaca. De NICE 2010 Clinical Guideline 108 Chronic Heart Failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care, com permissão.

Pesquisas estão sendo realizadas atualmente para avaliar os benefícios diagnósticos e prognósticos do peptídeo natriurético meso-regional pro-atrial (MR-proANP) na IC.

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Avaliação do risco cardiovascular

A avaliação do risco cardiovascular é importante para permitir um direcionamento das medidas preventivas para aqueles que alcançarão os maiores benefícios. A equação de predição de risco cardiovascular mais utilizada foi desenvolvida a partir de dados coletados pelo Framingham Heart Study que foi iniciado em 1948 na cidade de Framingham, perto de Boston, nos

Estados Unidos. Ele procurou identificar os fatores que contribuem para a doença coronariana usando um estudo de corte em pacientes inicialmente sem doença coronariana. A classificação de risco de Framingham se mostrou notavelmente útil em diversas populações, considerando que os dados foram derivados de população predominantemente caucasiana, da classe média e de meia-idade e, portanto, subestima o risco de vida de forma geral e o risco aos idosos. É razoavelmente preciso para prever eventos coronarianos, numa área abaixo da curva característica do receptor (ROC) de 0,71-0,76 em homens e 0,76-0,81 em mulheres (Fig. 38.10).

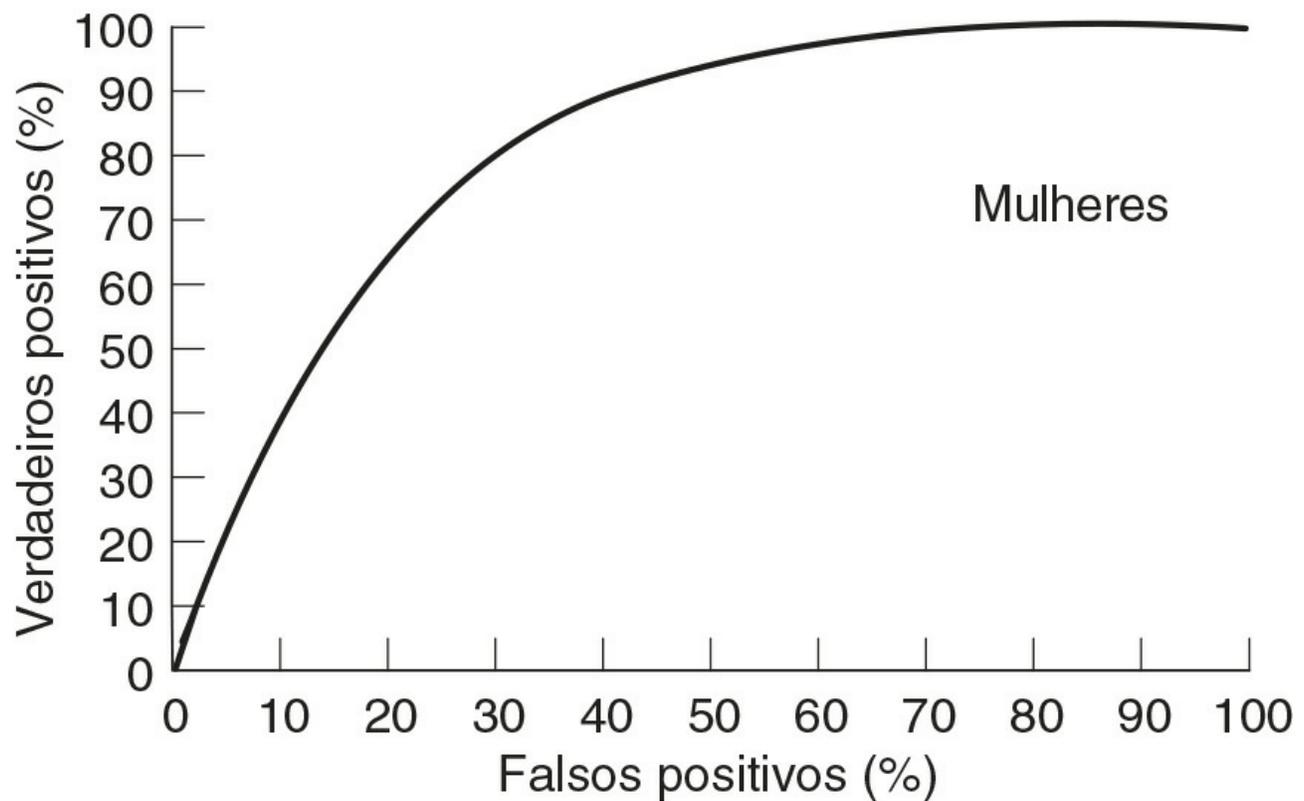
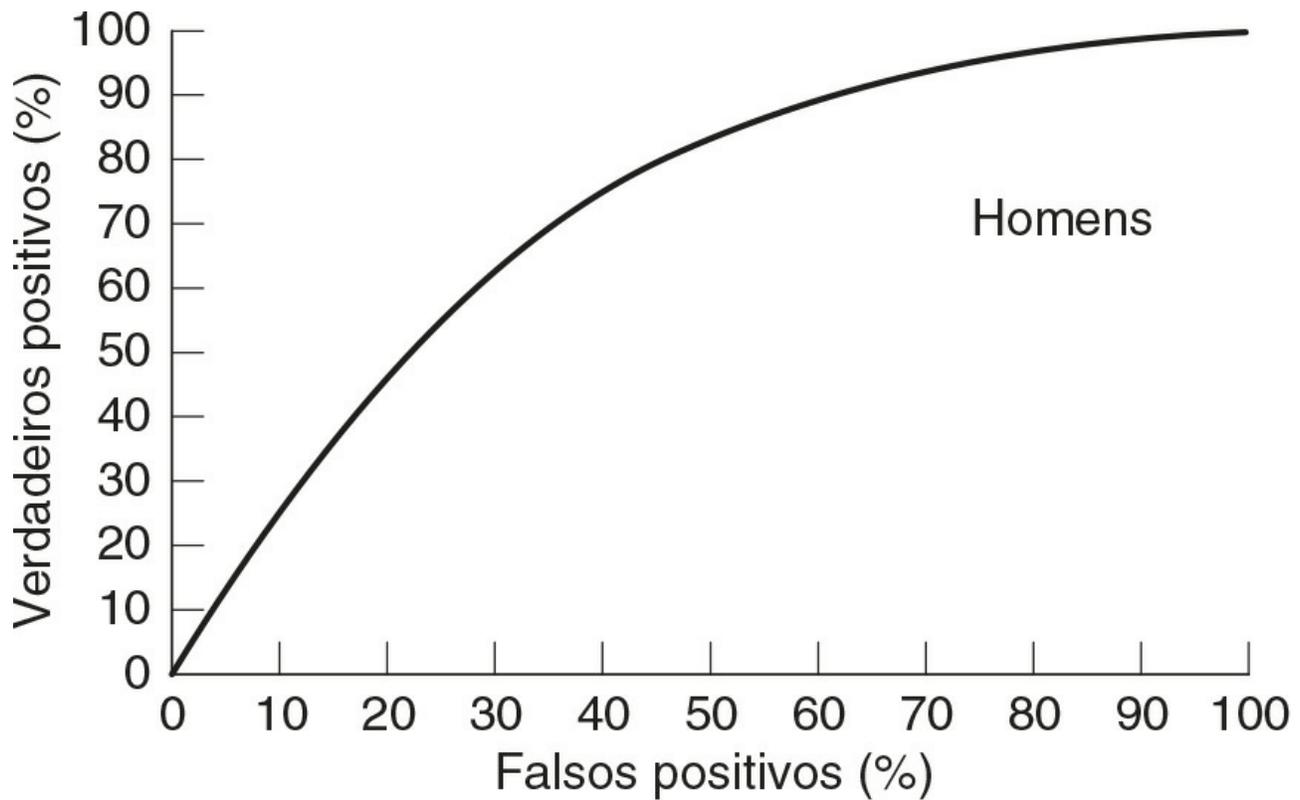


FIGURA 38.10 ■ Curvas características operacionais do receptor (ROC) para o algoritmo de Framingham em homens (gráfico superior) e mulheres (gráfico inferior) usando os dados de acompanhamento da Pesquisa de Saúde Nacional e Exame Nutricional (National Health and Nutritional

A classificação de risco de Framingham continua sendo usada no Reino Unido, embora superestime um pouco o risco cardiovascular na maioria dos indivíduos. Recentemente sua precisão foi ultrapassada pelas classificações QRISK e QRISK2, que derivam do banco de dados de clínica geral do Reino Unido, e é provável que o QRISK2 ou suas futuras repetições tornar-se-ão a equação de risco cardiovascular de uso geral no Reino Unido. O QRISK2 emprega o mesmo conjunto central de fatores de risco que Framingham, mas estabelece pesos diferentes para alguns e incorpora fatores de risco adicionais (notavelmente o código postal como marcador de classe social), o que tem um impacto significativo no risco cardiovascular no Reino Unido. Classificações de risco alternativas foram elaboradas para uso em outras populações, especialmente o EUROSCORE, que é utilizado amplamente na Europa, e a classificação de risco de Reynolds, que incorpora CRP como um fator de risco adicional. Os principais fatores de risco para doença cardiovascular são similares para todas as populações, embora sua importância relativa possa diferir.

Fatores de risco não modificáveis

Idade

Apesar de estudos *post-mortem* indicarem que estria de gordura e lesões mais avançadas estejam presentes na segunda década de vida, isso não se torna clinicamente evidente até a quinta ou sexta décadas. Modelos experimentais de aterosclerose sugerem que algumas dessas lesões iniciais são, até certo ponto, reversíveis. A aterosclerose torna-se gradualmente prevalente após os 20 anos de idade. Isso é particularmente associado com a elevação da concentração do colesterol plasmático e outros fatores de risco coronariano com a idade. A extensão da aterosclerose coronariana e aórtica aumenta com a idade (Fig. 38.11) e com a obrigação do fator de risco (Fig. 38.12). Apesar de o risco absoluto de DCC se elevar com a idade, o risco relativo com o aumento do colesterol é mais abrupto nos grupos de menores idades.

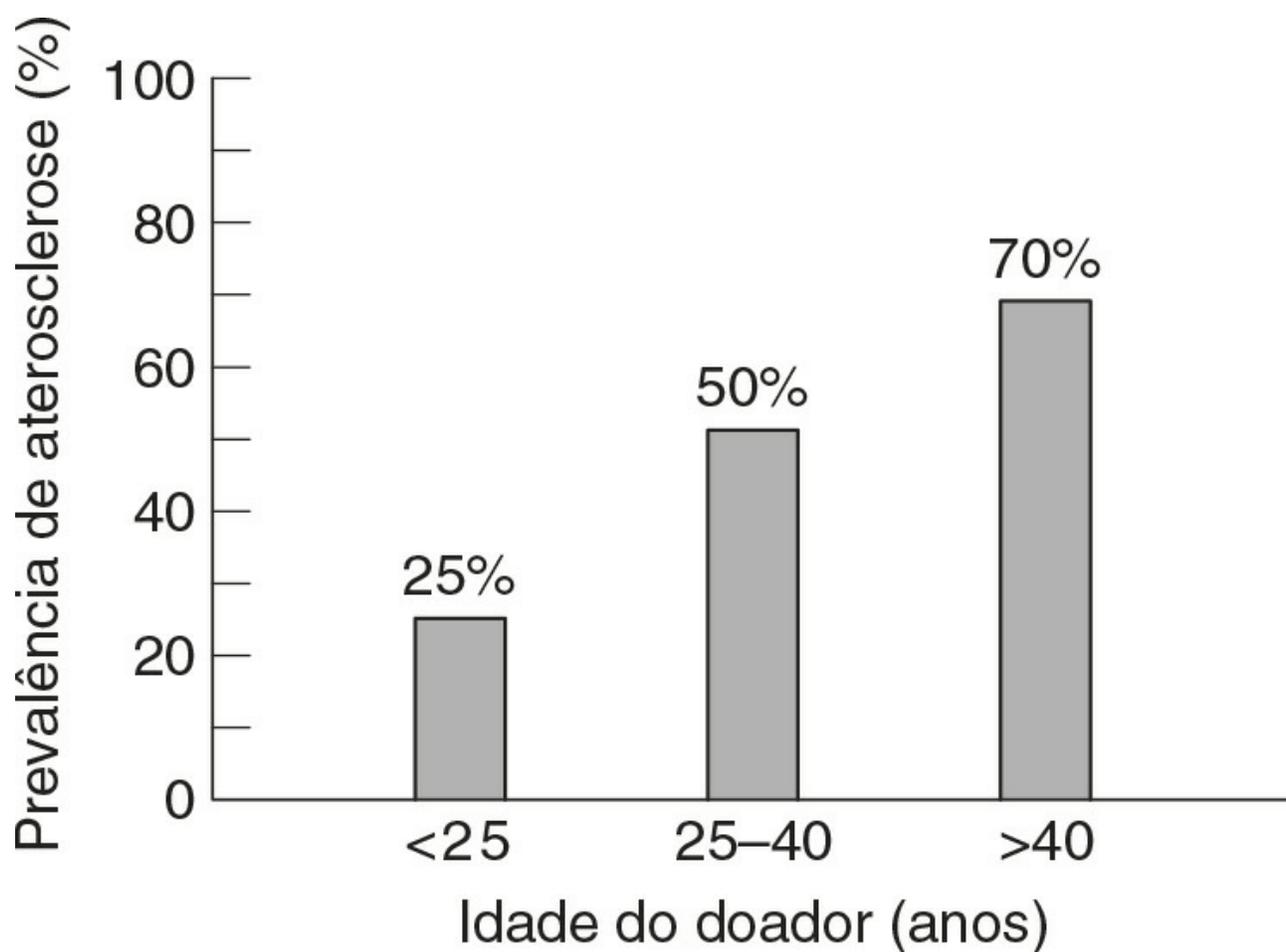
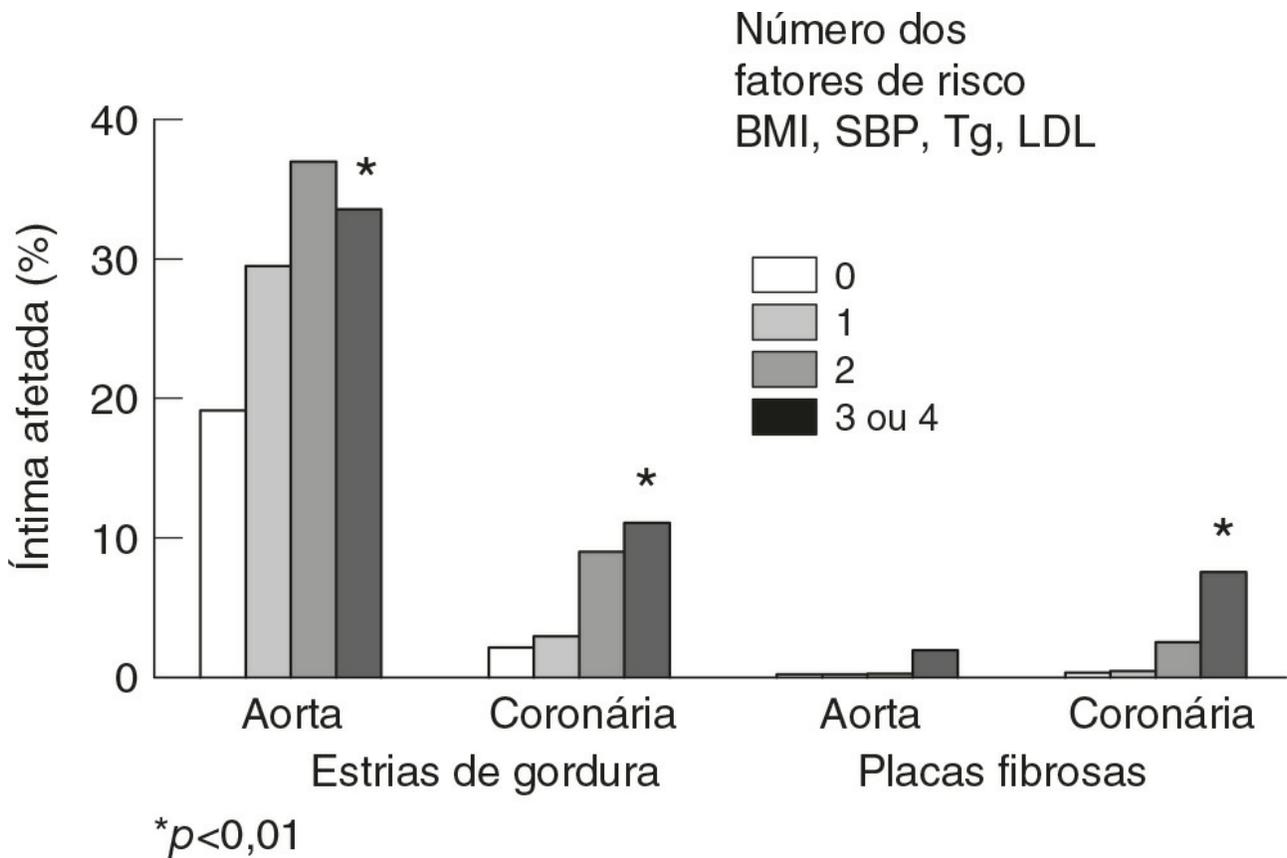


FIGURA 38.11 ■ Prevalência de aterosclerose identificada por ultrassonografia intravascular nas artérias coronárias de doadores de coração por idade. De: Tuzcu E M et al. 2001 High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Circulation 103:2705-2710, com permissão.



IMC – índice de massa corpórea	SBP – Pressão sanguínea sistólica
LDL – lipoproteína de baixa densidade	Tg – hipertrigliceridemia

FIGURA 38.12 ■ Efeitos dos fatores de risco acumulativos no desenvolvimento de lesão aórtica e coronária em crianças e adultos jovens. Dados de Berenson G S et al. 1998 Association between cardiovascular multiple risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. New England Journal of Medicine 338:1650-1656, com permissão.

Gênero

O risco de DCC em mulheres na pré-menopausa é aproximadamente 30% daquele em homens em qualquer idade em particular, independente do tabagismo ou da presença de hipertensão. Em mulheres, uma proporção maior do colesterol está presente como colesterol em lipoproteínas de alta densidade (HDL) e isso pode oferecer proteção. Também é possível que os estrógenos tenham um efeito direto sobre a proteção da vasculatura. Após a menopausa, as concentrações de colesterol LDL aumentam, as concentrações de colesterol HDL (HDL-C) diminuem, há um aumento na adiposidade visceral e o risco de DCC se eleva consideravelmente.

Raça

As incidências de DCC e infarto variam com a raça. Nos Estados Unidos, pessoas negras têm um risco maior de desenvolver DCC do que pessoas brancas, enquanto grupos hispânicos apresentam índices mais baixos do que os grupos anteriores. No Reino Unido, homens e mulheres descendentes de populações do sul da Ásia têm uma incidência particularmente alta de DCC (taxas aproximadamente 50% maiores de morte prematura por DCC quando comparado com a população caucasiana). A diferença está aumentando, pois as taxas não parecem estar diminuindo tão rápido neste subgrupo comparado com o Reino Unido como um todo. Isso pode estar relacionado, em parte, com uma prevalência mais alta de diabetes nesse grupo. Outros fatores contribuindo para essa mortalidade excessiva podem ser condição socioeconômica, dieta pro-aterogênica, falta de exercício, condições inflamatórias exacerbadas e altas concentrações plasmáticas de homocisteína e Lp(a). QRISK2 funciona melhor que a equação de risco de Framingham para estimar o risco cardiovascular em indivíduos do sul da Ásia desde que a etnia seja apropriadamente codificada.

Histórico familiar

Um histórico familiar de DCC prematura é um fator de risco importante. Em alguns casos isso pode ser atribuído a um efeito de um gene simples como é observado na hipercolesterolemia familiar (veja abaixo), embora, na maioria dos casos, a base para a predisposição genética permaneça desconhecida e é provável que seja poligênica. O histórico familiar é, especificamente, um contribuidor importante de risco para homens nos quintis mais baixos para o risco calculado de DCC. Em mulheres, o risco ajustado para a idade aumenta em quase três vezes se um dos pais teve DCC antes dos 60 anos de idade.

Fatores genéticos

Há inúmeros traços herdados que são associados com a elevação da suscetibilidade a DCC. Hipercolesterolemia familiar (incidência de aproximadamente 1 em 500 no Reino Unido) e hiperlipidemia combinada familiar (1 em 100) contribuem para uma grande proporção dos casos. Variantes genéticas mais comuns têm um efeito mais tênue no risco coronariano. Por exemplo, o polimorfismo do gene da apolipoproteína E está associado com um efeito discreto nas concentrações séricas de colesterol e, comparados com indivíduos com o genótipo *E-3/E-3*, portadores do alelo *E-4* têm um risco de DCC 42% mais elevado, enquanto o alelo apo *E-2* parece não conferir risco significativamente elevado. O polimorfismo do gene da apolipoproteína (a) (apo(a)), devido à repetição em tandem na região *kringle 4*, afeta a concentração e o peso molecular da Lp(a) plasmática e altas concentrações de Lp(a) são encontradas mais comumente entre pacientes com doença coronariana.

Baixo peso ao nascer

Barker e colaboradores demonstraram que um baixo peso ao nascer está associado com uma elevação no risco de DCC e diabetes melito tipo 2. Isso pode refletir uma mudança metabólica permanente, resultado da desnutrição nos estágios críticos do desenvolvimento inicial, o que pode se manifestar como uma disfunção endotelial com o avançar da idade. Baixo peso ao nascer e massa corpórea elevada na idade adulta parecem interagir na predição de DCC.

Fatores de risco potencialmente modificáveis

Tabagismo

Os trabalhos originais de Doll e colaboradores foram os primeiros a identificar os perigos de fumar cigarros com relação ao risco de DCC e morte: aproximadamente 20% das mortes devido a doenças cardiovasculares são atribuídas ao tabagismo. Os agentes prejudiciais presentes na fumaça do cigarro provavelmente incluem o alcatrão, o monóxido de carbono e os radicais livres. A avaliação do risco do tabagismo é confundida com inúmeras outras variáveis incluindo classe social, etnia e gênero, mas ainda é importante mesmo que haja concessões para eles. O risco relativo de DCC em fumantes é particularmente alto em adultos jovens, especialmente mulheres. Os índices de tabagismo diferem regionalmente e, até certo ponto, contribuem para as diferenças geográficas, raciais e sócio-econômicas nos índices de DCC. Além disso, o tabagismo também afeta outros fatores de risco, tais como concentração de lipídeos plasmáticos, particularmente HDL-C, fatores de coagulação e concentração de glicose em jejum. Estudos transculturais indicam que o tabagismo isoladamente é insuficiente para causar DCC, mas eleva a suscetibilidade a outros fatores de risco. Fumantes passivos também têm um risco maior de doença coronariana (~15-50%). A prevalência do consumo de cigarro no Reino Unido caiu nas últimas três décadas, assim como o consumo de tabaco em geral. A suspensão do hábito de fumar está associada a uma queda substancial no risco coronariano. O benefício da suspensão do tabagismo é particularmente marcante em pacientes que já sofreram um IM e está associado com a redução substancial (36%) na mortalidade em pacientes com DCC estabelecida.

Lipídeos e lipoproteínas

Inúmeros estudos demonstraram uma associação positiva entre DCC e a concentração plasmática de colesterol. A associação é contínua, exponencial e não mostra um limiar, mesmo em concentrações muito baixas. Entretanto, as distribuições das concentrações de colesterol plasmático total entre pacientes com e sem DCC se sobrepõem a um nível considerável. As concentrações de apolipoproteína plasmática B (apo B) parecem ser mais discriminadoras; entretanto, elas apresentam menor utilidade prática, já que poucos estudos clínicos usaram as concentrações de apo B como base para um tratamento (Cap. 37).

Uma relação inversa entre as concentrações plasmáticas de HDL-C e o risco de DCC também tem sido demonstrada em vários estudos. O HDL-C, portanto, forma um importante componente das equações de predição de risco. Entretanto, os resultados de provas clínicas recentes usando fármacos para modificar os níveis de HDL-C foram desanimadores, então HDL-C não é um alvo terapêutico atualmente. Assim como a apo B pode ser mais discriminadora do que o colesterol total ou LDL-C, há alguma evidência de que a apo A1 possa ser mais discriminadora do que o HDL-C.

Nos últimos anos, a importância dos triglicerídeos como um fator de risco para DCC tem recebido atenção crescente. Há uma relação inversamente proporcional muito forte entre HDL-C plasmático (particularmente a fração HDL₂) e triglicerídeos, e, conseqüentemente, foi difícil demonstrar uma relação independente. Entretanto, informações recentes sustentam a função dos triglicerídeos como um fator de risco independente. Concentrações de triglicerídeos plasmáticos de, aproximadamente, 1,7mmol/L (ou 150 mg/dL) estão associadas com a formação de LDL pequeno, denso e mais aterogênico. No entanto, os triglicerídeos isoladamente também têm efeitos pró-aterogênicos por promoverem um estado pró-coagulante, estando associados com a atividade elevada do fator VII.

A maioria das dislipidemias primárias predispõe a DCC prematura, embora a hiperquilomicronemia esteja mais associada à pancreatite aguda do que à DCC. No entanto, enquanto na população geral aproximadamente 50% da variabilidade do colesterol plasmático é determinada geneticamente, estas desordens monogênicas somam apenas uma pequena proporção e a base para a maior parte ainda é desconhecida.

Trombogênese, reologia e fatores de coagulação

A trombose é o evento terminal mais comum na aterosclerose coronariana. Vários estudos revelaram a importância das concentrações plasmáticas dos fatores de coagulação como fatores de risco para DCC. O fibrinogênio forma o substrato para a trombina e representa o passo final na cascata de coagulação. É essencial para a agregação plaquetária, modula a função endotelial e promove a proliferação das células da musculatura lisa. Uma revisão sistemática recente mostrou que a concentração de fibrinogênio plasmático está associada de forma moderadamente forte com DCC, infarto e mortalidade vascular em adultos de meia-idade. As concentrações de fibrinogênio também estão relacionadas ao risco de infarto isquêmico e a eventos relacionados a DCC em pacientes que já haviam tido um infarto anteriormente. A relação entre fibrinogênio plasmático e o risco coronariano pode ser a base da associação positiva entre viscosidade plasmática e DCC. No entanto, é incerto se estas associações são diretas ou relacionadas a outros fatores de risco, tais como tabagismo, então a redução do fibrinogênio não reduz o risco isoladamente.

A lesão no endotélio causa a liberação do fator tecidual que, por sua vez, ativa a via intrínseca da cascata de coagulação. A ativação e a agregação plaquetária são processos cruciais na aterotrombogênese e a reatividade plaquetária já pode estar elevada em indivíduos com angina instável e diabetes, conforme relatado anteriormente. O benefício clínico de drogas antiplaquetárias como a aspirina em pacientes com risco coronariano agora já está estabelecido.

Há um equilíbrio entre a formação do coágulo e sua inibição e dissolução por fatores de coagulação como as proteínas C e S e a plasmina. A eficiência do sistema fibrinolítico depende do equilíbrio entre o ativador tecidual de plasminogênio (tPA) e inibidores da ativação de plasminogênio incluindo PAI-1. O ativador de plasminogênio tecidual converte o plasminogênio em plasmina, que atua sobre a fibrina, causando a dissolução do coágulo. Esse processo é inibido por PAI-1, que em altas concentrações está associado a riscos elevados de reinfarto. Evidências do estudo de Framingham indicam que as concentrações de PAI-1 plasmático se elevam com o aumento da pressão sanguínea sistólica e diastólica. Lesões ateroscleróticas de indivíduos com diabetes mostraram conter altas concentrações de PAI-1 e o PAI-1 plasmático está fortemente associado com vários fatores de risco para DCC, incluindo o índice de massa corpórea (IMC), os lipídeos e a ingestão de álcool, efeitos que parecem ser acumulativos.

A apolipoproteína(a) é uma glicoproteína que tem homologia estrutural com o plasminogênio. É ligada à apo B por pontes dissulfeto e, em alguns indivíduos, compreende a principal lipoproteína rica em colesterol. Altas concentrações de Lp(a) estão associadas com elevação do risco de DCC, particularmente quando associadas a concentrações elevadas de LDL-C ou homocisteína. As similaridades estruturais entre a apo(a) e o plasminogênio levaram à proposição de que Lp(a) inibe a atividade da plasmina, levando a uma condição pró-trombótica. As concentrações plasmáticas de Lp(a) são determinadas geneticamente, mas podem ser modificadas, até um determinado limite, por ácidos graxos dietéticos, estrógeno, o agente redutor de lipídeos, ácido nicotínico e álcool.

Hipertensão

O risco de doença cardíaca coronariana eleva-se com o aumento da pressão sanguínea (PS) tanto sistólica quanto diastólica. A pressão sanguínea, assim como o colesterol plasmático, é uma variável contínua e não há um valor de corte muito claro, mas a hipertensão duplica o risco de DCC em qualquer concentração de colesterol. Devido à variação das aferições da pressão sanguínea individual ao longo do dia, o diagnóstico de hipertensão baseia-se na aferição da pressão sanguínea em várias ocasiões. A pressão sanguínea se eleva com a idade e sua prevalência varia com a etnia. A hipertensão também está associada a obesidade e dislipidemia, geralmente como parte da síndrome metabólica.

Obesidade

A obesidade é um fator de risco independente para DCC e tem aumentado em prevalência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento (Cap. 11). A massa corpórea está positivamente relacionada com concentrações de triglicerídeos em jejum, colesterol plasmático e pressão sanguínea, e inversamente relacionada com o HDL-C. A distribuição da gordura corpórea parece ser particularmente importante. É a obesidade central ou visceral, medida pela circunferência abdominal, que é a mais fortemente relacionada com a resistência à insulina e com o risco de DCC. A circunferência abdominal é um índice significativamente melhor da resistência à insulina do que a relação cintura/quadril ou o IMC. Um valor de corte para a circunferência abdominal de <100cm exclui a resistência à insulina em ambos os sexos com ótima sensibilidade e especificidade. Foi proposto que a hiperinsulinemia estimula a enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase no tecido adiposo do omento, gerando cortisol e promovendo uma distribuição de gordura semelhante à que ocorre na doença de Cushing. O tecido adiposo é atualmente reconhecido como uma fonte de inúmeras citocinas inflamatórias (interleucina-6, fator de necrose tumoral α), fatores de crescimento (fator de crescimento epidérmico ligado à heparina) e substâncias semelhantes a hormônios (leptina, adiponectina, resistina).

A perda de peso é associada a uma melhora em inúmeros fatores de risco coronarianos, incluindo LDL, HDL, triglicerídeos, BP sistólica e glicose sanguínea em jejum. O ganho rápido de peso na infância (entre 2 e 11 anos) parece predizer a doença coronariana na vida adulta.

Intolerância à glicose e diabetes

Tanto o diabetes melito como a intolerância à glicose são fatores de risco importantes para DCV (Fig. 38.13) e informações sobre a epidemiologia conduziram à noção de que o diabetes confere um risco similar de um evento cardiovascular para um infarto do miocárdio anterior (Fig. 38.14). Em pacientes com diabetes, a elevação da hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) (>10mmol/mol) está associada com elevação do risco de DCC; o risco relativo aumenta em 1,2 vezes para cada ponto em percentagem de aumento de HbA_{1c}. No entanto, o valor do controle rigoroso da glicose em prevenir doença macrovascular é menos claro do que seus benefícios na prevenção das complicações microvasculares. Isso pode ocorrer em parte porque o perfil lipídico aterogênico tipicamente associado ao diabetes tipo 2 tende a persistir mesmo com o excelente controle da glicemia.

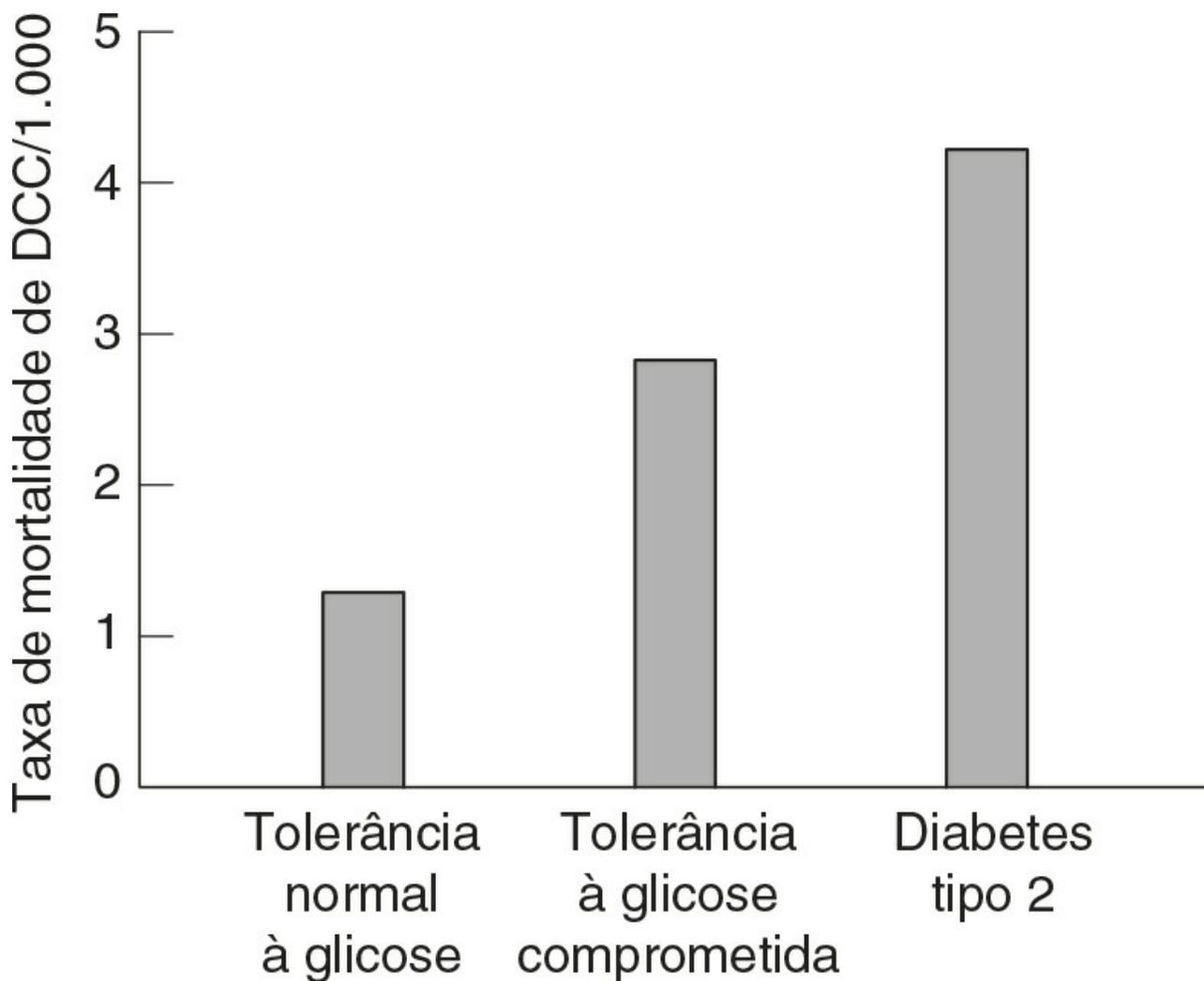


FIGURA 38.13 ■ Os efeitos da tolerância à glicose nas taxas de mortalidade de DCC. De Hsueh W A, Law R E 1998 Cardiovascular risk continuum: implication of insulin resistance and diabetes. American Journal of Medicine 105:4s-14s, com permissão.

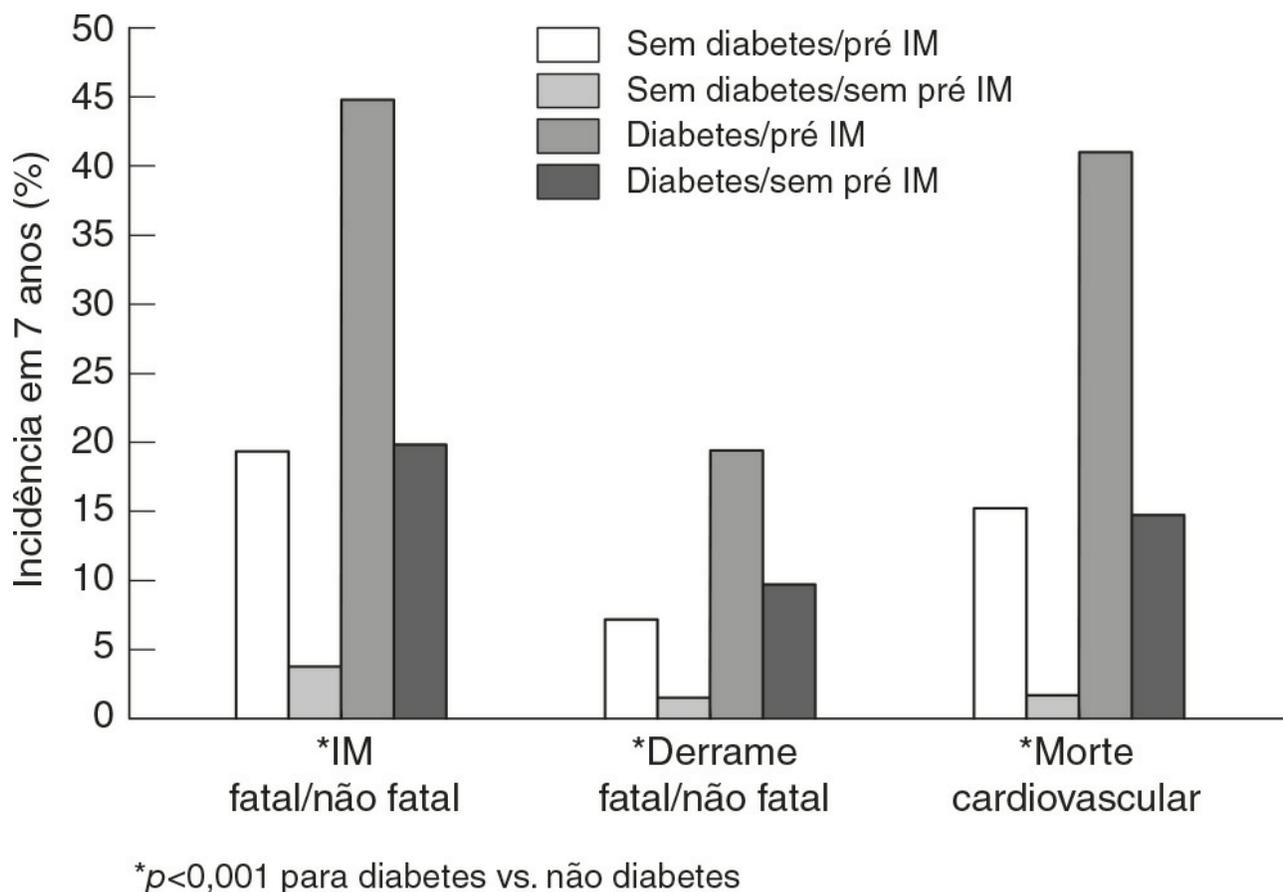


FIGURA 38.14 ■ Diabetes melito confere um risco similar para eventos cardiovasculares, como um pré-infarto do miocárdio (IM). Dados de Haffner S M et al. 1998 Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes melito and in non diabetic subjects without prior myocardial infarction. New England Journal of Medicine 339:229-234, com permissão.

Apesar de a mortalidade absoluta por DCC ser maior para homens diabéticos do que para mulheres diabéticas, a proteção relacionada ao gênero é perdida quando elas têm diabetes.

Síndrome metabólica

O agrupamento de vários fatores de risco coronarianos (elevação dos triglicerídeos, baixo HDL, obesidade, hiperuricemia, hiperinsulinemia e hipertensão) é conhecido há várias décadas e levou Reaven e outros a propor a existência de uma síndrome com um defeito metabólico comum. A base genética para isso, se é que existe uma, ainda não foi identificada. Isso é complicado pelos muitos sinônimos e definições em uso comum. Entre eles estão definições elaboradas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pela International Diabetes Federation (IDF), pela American Diabetic Association, pela American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), pela American Heart Association e pelo National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) (Tabela 38.1). A resistência à insulina e a hiperinsulinemia parecem ser sinais característicos da síndrome. A última já foi associada a eventos coronários (Fig. 38.15). Não importa quão definido, há uma alta prevalência da síndrome metabólica em populações ocidentais, com índices particularmente altos em alguns grupos étnicos. Definições recentes incluíram critérios étnico-específicos. A prevalência da síndrome metabólica é de aproximadamente 22 a 39%, dependendo da definição. Em qualquer nível específico de risco coronariano, pacientes com síndrome metabólica parecem ter índices de acontecimento maiores do que os previstos. Mais importante, a síndrome metabólica também prediz o desenvolvimento futuro de diabetes melito e está associada com o aumento da concentração de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (CRP).

TABELA 38.1 Definições da síndrome metabólica/síndrome da resistência à insulina

	NCEP-ATPIII	OMS	AACE	IDF
Circunferência abdominal (cm)				
Homens	>102	-	-	≥94 (≥90 ^a)
Mulheres	>88	-	-	≥80 (≥80 ^a)

Índice de massa corpórea (kg/m ²)	-	≥30	≥25	-
colesterol HDL (mg/dL)				
Homens	<38	<34	<40	<40
Mulheres	<46	<38	<50	<50
Pressão sanguínea (mmHg)	≥130/85	≥140/90	≥130/85	≥130/85
Glicose sanguínea em jejum (mg/dL)	≥110	≥110	≥110	≥100
Glicose sanguínea 2h após desafio	-	-	≥140	Diabetes ou tolerância à glicose prejudicada
Relação albumina:creatinina urinária (mg/g)	-	<30	-	-
Outros fatores		Síndrome do ovário policístico; histórico familiar de diabetes tipo 2, hipertensão ou DCV		

ªPara sul-asiáticos e chineses.

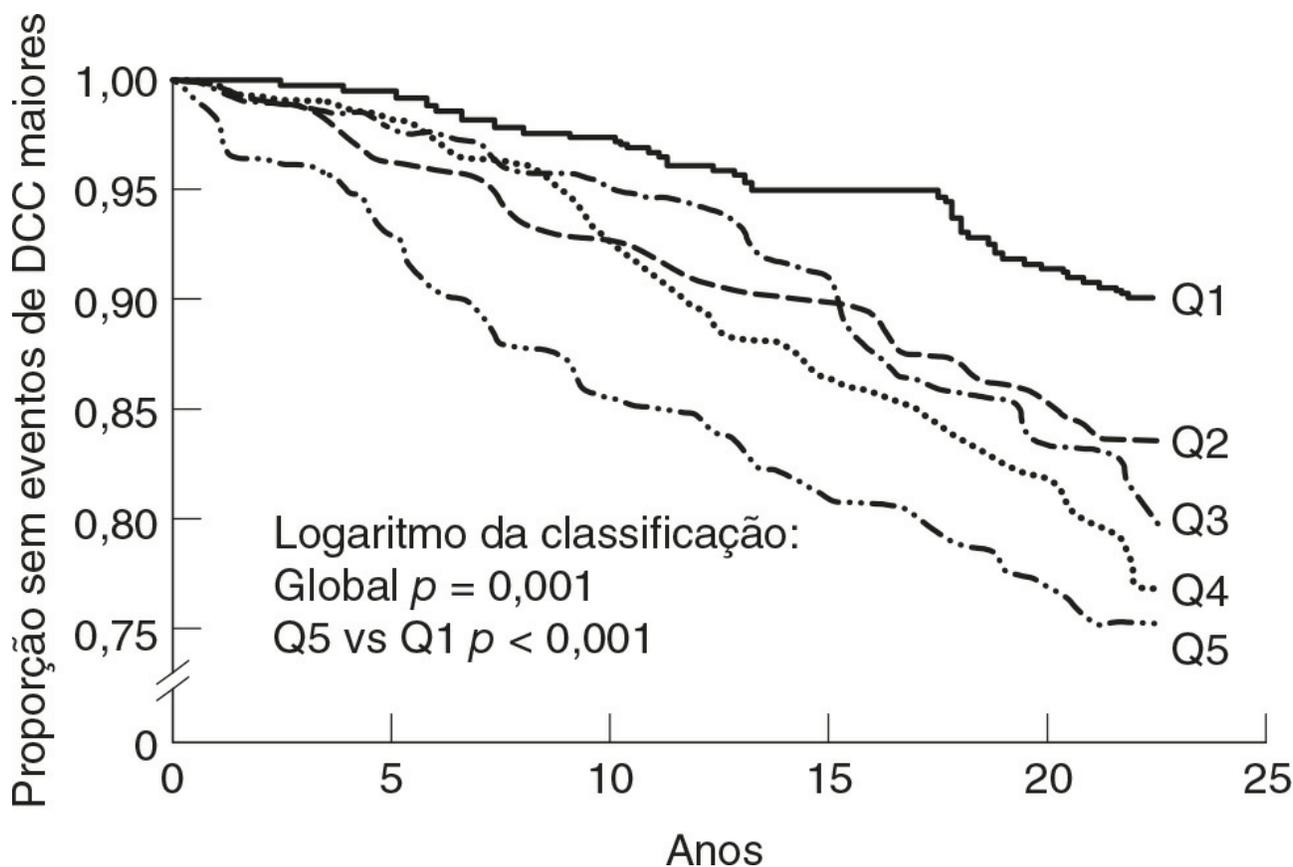


FIGURA 38.15 ■ Altas concentrações plasmáticas de insulina predizem o aumento de eventos relacionados à DCC em indivíduos não diabéticos (Q1-Q5 são quintis da concentração de insulina: indivíduos com as concentrações plasmáticas mais altas estão em Q1, aqueles com as mais baixas estão em Q5). De Pyörälä M et al. 1998. Hyperinsulinaemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men. *Circulation* 98: 398-404, com permissão.

Atividade física

A alta intensidade de atividade física protege contra DCC e provavelmente o faz por inúmeros mecanismos diferentes. Por exemplo, está associada à redução na pressão sanguínea e melhora o perfil lipídico. Informações recentes indicam que, aproximadamente, 30 minutos/dia de exercícios moderados são necessários para que haja um impacto significativo no risco coronariano. Reabilitação baseada em exercícios para pacientes com DCC é eficaz em reduzir a mortalidade e as concentrações de lipídeos. Altos níveis de atividade física também diminuem o risco de infarto de maneira dose-dependente. Uma redução na forma física induz a morte cardiovascular em homens de meia-idade.

Fatores psicológicos

Dados da metade da década de 1970 indicam que a personalidade tipo A, caracterizada por alto aproveitamento e impulso, está associada com um risco alto de DCC. No entanto, dados mais recentes não apoiam estes achados. O estresse afeta desfavoravelmente a pressão sanguínea, padrões de sono e concentrações plasmáticas de lipídeos e observa-se claramente

uma interação plausível entre estresse e personalidade. Alguns estudos demonstraram um aumento do risco de DCC em pacientes com doença depressiva, embora a base da associação ainda não esteja bem esclarecida.

Inflamação e infecção

A aterosclerose possui muitas características de uma doença inflamatória crônica e em cada estágio de sua evolução é caracterizada pela infiltração de macrófagos e linfócitos T. O possível estímulo para este processo inflamatório inclui LDL oxidado, homocisteína, radicais livres gerados pelo cigarro e infecção por microrganismos. Se o insulto original não for adequadamente neutralizado, a inflamação pode persistir, causando a liberação local e sistêmica de fatores de crescimento e citocinas. Isso pode causar um engrossamento da camada íntima pela estimulação da migração de células da musculatura lisa, proliferação e elaboração da matriz extracelular. A liberação de IL-1 β e IL-6 de leucócitos ativados pode também levar à indução da síntese hepática de CRP.

Nos últimos anos, tem aumentado o interesse no uso de marcadores inflamatórios para estimar os riscos de doenças agudas em pacientes com doença coronariana estabelecida. Em parte, o valor preditivo desses marcadores pode estar relacionado com a habilidade em identificar pacientes com placas vulneráveis que são ricas em leucócitos ativados. O risco associado com concentrações plasmáticas altas de CRP é mais forte do que aquele associado ao aumento do fator de Von Willebrand ou à velocidade de hemossedimentação (VHS), mas parece ser mais fraco do que o aumento de colesterol ou o hábito de fumar. Também já foi relatado que as concentrações plasmáticas de CRP são positivamente associadas com a aterosclerose subclínica carotídea e femoral e vários fatores de risco coronarianos estabelecidos em homens de meia-idade. Entre estes fatores estão tabagismo, índices de adiposidade, pressão sanguínea, triglicerídeos e HDL. Dentre estes fatores, o tabagismo mostrou a associação mais forte com o CRP plasmático. A proteína-C reativa é depositada em regiões ricas em lipídeos das artérias coronárias humana e seu acúmulo pode preceder o recrutamento de monócitos. Ele é quimiotático para os monócitos e também pode estar envolvido na ativação do sistema complemento. Também se relatou uma relação entre as concentrações de CRP e a síntese basal de óxido nítrico (NO) no endotélio, sugerindo que CRP possa estar envolvida na fase inicial da patogenia da aterosclerose.

Ainda não está claro se CRP é um marcador de risco ou um fator de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica. Estudos de randomização mendeliana sugerem que a variação genética associada com o aumento dos níveis de CRP não está associada com o risco cardiovascular, sugerindo que CRP seja um marcador de risco. Entretanto, já é reconhecido que uma gama de condições associadas com a inflamação crônica e a elevação de CRP, como a artrite reumatoide e a psoríase, estão associadas ao aumento significativo do risco de doença aterosclerótica vascular.

Importância relativa dos fatores de risco coronariano

Embora muitos fatores de risco para DCC tenham sido descritos, e outros ainda devam ser reconhecidos no futuro, a contribuição de muitos deles é relativamente menor, certamente em comparação com a diabetes, o tabagismo, a hipertensão e a hipercolesterolemia. É a estes fatores de risco que os esforços devem ser direcionados para buscar uma melhora nos fatores de risco individuais de DCC.

Fatores dietéticos

Já é conhecido que a dieta modula vários fatores de risco coronarianos e a mudança na dieta é um elemento importante nos cuidados com os fatores de risco coronarianos, como já foi exposto por vários guias de dietas. Estes guias buscam aperfeiçoar o perfil lipídico, alcançando o peso corpóreo ideal e reduzindo a pressão sanguínea.

Sal

Em modelos experimentais, o aumento da ingestão de cloreto de sódio eleva a pressão sanguínea. Esse fato parece ser confirmado por estudos clínicos como o INTERSALT. A excreção de sódio foi relacionada com BP sistólico e diastólico médios. Uma diferença na ingestão de 5,9g de sal foi associada a uma diferença de 3-6mmHG de diferença na pressão sanguínea. A redução do sal na dieta causa uma redução significativa da pressão sanguínea, embora a sensibilidade ao sal varie entre indivíduos. Mais de 50% dos indivíduos hipertensos são sensíveis ao sal, um efeito que varia conforme a etnia. A ingestão de outros minerais também parece modificar a pressão sanguínea; entre eles estão o potássio, o cálcio e o magnésio, cujas ingestões são inversamente relacionadas à pressão sanguínea.

Açúcares simples

Açúcares simples da dieta (sacarose, lactose, glicose e frutose) compreendem, aproximadamente, 25% da ingestão total de energia. Uma associação entre a ingestão de sacarose e o risco de DCC foi proposta primeiramente na década de 1960, mas essa proposta não tem sido sustentada em estudos recentes. Os carboidratos diferem nos seus efeitos no açúcar do sangue e na concentração de insulina. Alimentos com índice glicêmico (IG) baixo têm efeito menor sobre a glicemia e a insulina pós-prandial. A pesquisa da Nurse's Health mostrou que uma carga glicêmica alta está associada com elevação do risco de DCC. Isso pode estar relacionado com os efeitos adversos no HDL e nos triglicérides e com a elevação do risco de diabetes. Entretanto, dietas com baixo IG parecem ter um pequeno impacto no risco de DCC. Dietas com baixo IG também parecem ter pouco efeito sobre a concentração de lipídeos ou HbA, embora a maioria dos estudos atuais tenham sido realizados a curto prazo. Dietas ricas em proteína ou gordura insaturada reduziram a pressão sanguínea mais do que dietas ricas em carboidratos em pessoas obesas com hipertensão leve.

Etanol

Vários estudos populacionais relataram que a relação entre o consumo de etanol e o risco de DCC tem o formato de J, com um limite mínimo para o risco de aproximadamente três unidades (30mL) de etanol por dia. No entanto, fatores de distorção tornam difícil a interpretação dos benefícios relativos ao consumo moderado de etanol. Pessoas que nunca bebem parecem ter uma prevalência maior de vários outros fatores de risco cardiovascular. Embora a pressão sanguínea sistólica se eleve com o aumento da ingestão de álcool (>3 unidades/dia está associada com um aumento significativo na pressão sanguínea sistólica e outros efeitos adversos), o consumo de álcool é positivamente associado com o colesterol HDL, particularmente a subfração HDL₂. Os triglicérides plasmáticos também se elevam com o consumo de álcool, mas isso está relacionado com uma elevação no VLDL e subfração grande e flutuante de LDL, mais do que o LDL pequeno e denso. Os benefícios relativos de várias bebidas alcoólicas já foram debatidos e relacionados com seus efeitos antioxidantes. Entretanto, a forma de álcool consumida é provavelmente confundida pelo estilo de vida, pela dieta e pelos fatores culturais. Por exemplo, a prevalência de ingestão de vinho varia com idade, raça, tabagismo, etnia e educação.

Peixes e óleos de peixe

A relação entre o consumo de peixe e proteção contra DCC foi primeiramente notada na década de 1960 devido aos baixos índices de doenças coronarianas observados nas populações inuítas. Estudos epidemiológicos subsequentes mostraram que o consumo de mais de 35g de peixe por dia está associado com redução substancial do risco de DCC. Este efeito é dose-dependente, sendo que cada 20g do aumento da ingestão de peixe está associada com uma redução de 7% no risco de mortalidade por DCC. O estudo da Nurse's Health revelou achados similares com taxas de mortalidade por DCC 34% menores quando a ingestão de peixe era mais frequente do que cinco vezes na semana.

Foi proposto que a proteção conferida pela ingestão elevada de peixe pode estar relacionada com o estado de risco da população em questão e o tipo de peixe consumido.

Proteína de soja

A semente da soja possui uma proteína comestível. A análise de 38 estudos clínicos mostrou que o consumo desta proteína pode reduzir o colesterol LDL plasmático em até 13% e os triglicérides em até 10%, mas apenas em indivíduos com concentrações iniciais altas. Vários mecanismos foram propostos para isso, mas tanto a proteína de soja quanto as isoflavonas são necessárias. É importante notar que o consumo per capita no Japão (onde a incidência de DCC é baixa) é de 55g/dia, enquanto que nos EUA (onde a incidência é bem maior) é de <5g/dia. Uma ingestão maior do que 25g/dia é necessária para melhorar significativamente o perfil lipídico.

Ácidos graxos

Mudar a composição de ácidos graxos da dieta pode ter um efeito importante sobre as concentrações de colesterol plasmático e sobre o risco coronariano. Ácidos graxos dietéticos podem ter um efeito profundo no processo inflamatório e, conseqüentemente, afetar a composição da placa e sua estabilidade. Uma ingestão alta de ácido α -lipoico está associada com redução do risco de DCC fatal, mas, em homens, a elevação do risco de câncer de próstata também foi relatada.

Esteroides das plantas

Esteroides são derivados alcoólicos do ciclopentanoperidrofenantreno e são constituintes essenciais das membranas celulares. O colesterol é um esteroide dos mamíferos que contém 27 átomos de carbono, enquanto sitosterol, campesterol e estigmasterol são esteroides das plantas com 28 e 29 átomos de carbono, devido à presença de uma cadeia lateral metil ou etil, respectivamente. O colesterol dietético tem um efeito modesto nas concentrações plasmáticas de colesterol e a ingestão de

<300mg/dia é recomendada para a população em geral (<200mg/dia em pacientes com DCC). Os esteroides das plantas são normalmente pouco absorvidos pelo intestino humano e inibem a absorção de colesterol. Cinco gramas/dia de éster de sitostanol reduzem a concentração plasmática de colesterol em aproximadamente 10 a 20%.

Fibra

A ingestão dietética de fibras é inversamente proporcional ao risco de DCC. Um aumento de 10g/dia na ingestão de fibras tem relação com a diminuição de 14% nas doenças coronarianas e 27% de diminuição das mortes por estas doenças. A ingestão de trigo integral está associada com a redução de LDL e triglicerídeos. Alta ingestão de fibra dietética também está associada com redução na prevalência de diabetes, hipertensão e obesidade. Especula-se que a quantidade de fibra na proteína da soja pode ser a responsável pela sua propriedade de baixar o colesterol. No entanto, o efeito das fibras sobre o colesterol é mais modesto: há uma queda de, aproximadamente, 0,045mmol/L (ou 1,7 mg/dL) no colesterol plasmático por grama de fibra na dieta. Acredita-se que os mecanismos de ação sejam: ligação com sais biliares, da mesma forma como fazem as resinas; alteração da motilidade intestinal; efeito sobre a saciedade; e elevação da sensibilidade à insulina. De forma geral, uma ingestão elevada de fibra é associada com redução substancial do risco relativo de DCC fatal e não fatal. Também se deve notar que a soja contém fito-estrógenos e o trigo integral é rico em selênio, de forma que seus efeitos benéficos podem não ser atribuídos apenas ao seu conteúdo de fibras.

Frutas e vegetais, chá e café

Índices altos de doença coronariana foram relatados em regiões de consumo baixo de frutas e vegetais e uma dieta rica em frutas e vegetais está associada com a redução de 5% do risco de infarto por porção de frutas e vegetais por dia. Há relatos de que vegetarianos têm risco menor de DCC, embora estes dados sejam confundidos com outros padrões de estilo de vida, incluindo uma dieta com menos gordura, sem consumo de tabaco e classe econômica mais alta. Os estudos da Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) relataram que uma dieta rica em frutas e vegetais e baixa em gorduras reduz a pressão sanguínea sistólica e diastólica em 5,5 e a pressão sanguínea em 3mmHg. Frutas e vegetais também são fontes ricas em antioxidantes, tais como vitamina C e E, caroteno e polifenóis.

Chás pretos e verdes contêm uma mistura complexa de compostos polifenólicos que incluem taninos. Esta ampla gama de componentes e seu conteúdo dependem das condições de infusão e sua biodisponibilidade depende do consumo do chá puro ou com leite. Entretanto, beber chá mais do que três vezes ao dia está associado com redução da incidência de infarto e DCC. O hábito de beber café está associado à elevação do colesterol plasmático. As concentrações plasmáticas de homocisteína também se elevam em indivíduos que consomem altas quantidades de café. No entanto, há pouca evidência de que a ingestão de café esteja relacionada com o risco cardiovascular de maneira geral.

Padrões dietéticos

Enquanto constituintes dietéticos individuais possam melhorar o risco cardiovascular conforme citado anteriormente, tem-se enfatizado um padrão de dieta mais saudável ao invés dos componentes individuais. Uma dieta saudável é aquela que, primeiramente, mantém o IMC no nível normal e minimiza o risco de sobrepeso e obesidade. Várias classificações foram desenvolvidas a fim de identificar um padrão de dieta saudável ou prudente. No entanto, um padrão dietético que apresenta evidência considerável para alcançar os benefícios da saúde cardiovascular e é atualmente recomendado pelo guia de prevenção de doença cardiovascular do NICE é a dieta mediterrânea. O estudo da dieta do coração de Lyon examinou os efeitos da dieta mediterrânea (30% de calorias de gordura, das quais 8% são saturadas) comparados com uma dieta prudente ocidental (34% de calorias de gordura, das quais 12% são saturadas) sobre os eventos coronarianos em pacientes com doença coronariana diagnosticada. A dieta mediterrânea contém mais pão, frutas, raízes e vegetais verdes, aves e peixes, e menos carne vermelha; derivados do leite foram substituídos por margarina rica em ácido α -linolênico. Após 46 meses de acompanhamento, houve redução de 50 a 70% do risco de eventos cardiovasculares no grupo da dieta mediterrânea.

HIPERTENSÃO

A hipertensão, ou elevação da pressão sanguínea, é uma das causas mais comuns e passíveis de prevenção de morbidade e mortalidade. É um dos fatores principais para infarto do miocárdio; insuficiência cardíaca; hipertrofia do ventrículo esquerdo; derrame (tanto isquêmico quanto hemorrágico); doença renal crônica; doença vascular periférica; declínio cognitivo; e morte prematura. Pode também (raramente) se apresentar como hipertensão maligna, uma emergência clínica grave (a seguir).

O laboratório está envolvido em:

- avaliação do dano aos órgãos em todos os pacientes hipertensos

- monitoramento das complicações de medicamentos anti-hipertensivos comumente utilizados
- investigação das causas de hipertensão secundária, particularmente procurando por doenças renais (todas) e investigação das causas endócrinas (um subgrupo selecionado).

Definição

A pressão sanguínea é mensurada como a pressão diastólica e sistólica, medida em milímetros de mercúrio (mmHg). A pressão sistólica representa o pico da pressão sanguínea durante a contração ventricular (sístole) e a pressão diastólica representa a pressão durante o relaxamento ventricular (diástole).

A pressão sanguínea de indivíduos dentro de uma população tem distribuição contínua numa curva de Gauss (normal). Embora seja possível definir um intervalo de referência ou uma escala que compreenda 95% de uma população aparentemente saudável, esta escala (assim como aquela da concentração plasmática de colesterol) incluiria números significativos de pessoas cuja pressão sanguínea causaria um risco elevado de complicações em longo prazo. Não há um ponto de corte acima do qual a hipertensão exista definitivamente; assim, qualquer definição de hipertensão é, de certa forma, arbitrária.

Estudos epidemiológicos demonstram elevação do risco de efeitos adversos quando os valores da pressão sanguínea estão acima de 115/70 mmHg em todos os grupos etários. Essa relação é contínua e progressiva: para cada elevação de 2 mmHg na pressão sanguínea, o risco de morte devido à hipertensão diastólica isolada (HDI) se eleva em 7% e o risco de morte por derrame, em 10%. Entretanto, essa associação observada não prova a causalidade, o que necessitaria testes randomizados demonstrando a redução do risco com a redução da pressão sanguínea. Dessa forma, o nível da pressão sanguínea determinando a presença de hipertensão é definido como o nível da pressão sanguínea acima do qual o tratamento tem mostrado reduzir o desenvolvimento da progressão da doença. Este limite é atualmente aceito, de maneira geral, pela maioria das organizações internacionais como sendo 140/90mmHg.

A aferição da pressão sanguínea fora do ambiente médico tem mostrado uma maior correlação com a morbidade e a mortalidade relacionadas à hipertensão do que aquela mensurada na clínica e o último (2011) guia do NICE recomenda que o monitoramento realizado em casa seja utilizado para a confirmação da hipertensão observada na clínica.

A hipertensão é normalmente assintomática e diagnosticada por acaso, tanto como parte de uma avaliação de rotina num atendimento prévio, quanto como parte de um exame médico geral quando o paciente apresenta uma condição não relacionada ou como resultado de suas complicações (p.ex. angina devido à aterosclerose coronariana, falta de fôlego devido à insuficiência cardíaca). Características apresentadas na hipertensão maligna (veja a seguir) incluem cefaleia, perturbações visuais e desmaios.

Causa

Em pelo menos 90% dos indivíduos com hipertensão diagnosticada, nenhuma causa primária é identificável e a condição é denominada “hipertensão primária” (anteriormente “hipertensão essencial”). Mais de 10% têm “hipertensão secundária”, para a qual é possível identificar uma causa específica, como a doença renovascular, feocromocitoma ou hiperaldosteronismo. A história clínica pode ajudar a conduzir a investigação apropriadamente ([Tabela 38.2](#)).

TABELA 38.2 Indicadores clínicos da hipertensão secundária

Característica clínica	Condição
Hipertensão resistente a medicamentos	Todas
Hipertensão aguda com valores previamente estáveis	
Diagnóstico anterior aos 30 anos de idade em não obesos	
Hipertensão grave com evidência de lesão ao órgão-alvo	
Elevação da creatinina/redução de eGFR	Comprometimento renal
Elevação aguda na creatinina sérica (>30%) com inibidor de ECA ou bloqueador do receptor de angiotensina II	Hipertensão renovascular
Hipertensão moderada a grave com doença vascular conhecida, assimetria na ultrassonografia renal, edema pulmonar agudo	
Ruídos abdominais (baixa sensibilidade)	
Hipocalemia (leve ou facilmente induzida)	Aldosteronismo primário (potássio sérico geralmente normal)
Face cushingoide, obesidade do tronco, miopatia proximal, escoriações	Síndrome de Cushing
“Incidentaloma” da adrenal	Aldosteronismo primário Doença de Cushing
Glicocorticoides	

Ciclosporina	
Eritropoietina	
Uso de drogas ilícitas (principalmente cocaína e ecstasy)	
Consumo excessivo de álcool	
Hipertensão paroxística, principalmente com dores de cabeça, sudorese, palpitações	Feocromocitoma (raramente assintomático)
Obesidade (principalmente homens)	Síndrome da apneia do sono
Ronco ao dormir	
Sonolência diurna/dor de cabeça	
Pulsação femoral reduzida ou atrasada	Coarctação da aorta
Murmúrio aórtico de “máquina”	
Sintomas de hipotireoidismo	Hipotireoidismo primário
Elevação de TSH	
Hipercalemia	Hiperparatireoidismo primário

Hipertensão primária

A hipertensão primária é muito comum nas populações ocidentais e sua prevalência é fortemente influenciada pela idade assim como fatores relacionados ao estilo de vida. A pressão sanguínea tende a elevar com a idade (mais nos homens do que nas mulheres), embora, após os 70 anos, a pressão sanguínea diastólica possa reduzir. É estimado que pelo menos 25% da população adulta no Reino Unido tenha hipertensão, assim como mais do que 50% tenha idade maior do que 60 anos. A pressão sistólica é mais comumente elevada em pacientes mais velhos, enquanto o aumento da pressão diastólica seja uma característica da hipertensão mais prevalente naqueles com idade inferior a 50 anos.

A etiologia da hipertensão primária é muito pouco compreendida, mas é provável que seja complexa e multifatorial, incluindo fatores genéticos, intrauterinos e estilo de vida. O aumento da atividade simpática neural e o aumento da atividade da angiotensina II foram ambos implicados, embora nenhuma anormalidade tenha sido consistentemente identificada.

A pressão sanguínea tende a exibir uma concordância familiar que, até certo ponto, não pode ser explicada por um ambiente compartilhado: ter um ou ambos os pais hipertensos quase dobra o risco de um indivíduo ter hipertensão. Uma influência do ambiente intrauterino é indicada pelo fato de bebês nascidos a termo com pesos mais baixos tenderem a ter pressão sanguínea mais alta quando adultos, possivelmente como resultado de uma massa de néfrons reduzida.

Fatores relacionados ao estilo de vida incluem obesidade, alta ingestão de sódio e álcool (embora indivíduos que consomem quantidades moderadas de álcool tendam a ter uma pressão sanguínea levemente mais baixa do que os abstêmios). Uma metanálise de 18 estudos recentemente indicou uma associação entre hipertensão e deficiência de vitamina D.

A “síndrome metabólica” compreende hiperinsulinemia, intolerância à glicose, obesidade central e dislipidemia (todos secundários à resistência à insulina) e hipertensão; resistência à insulina e hipertensão também frequentemente coexistem em pacientes com a síndrome do ovário policístico, mas em nenhum caso o mecanismo que liga a resistência à insulina e hipertensão está completamente compreendido. A dislipidemia também apresenta uma associação com pressão sanguínea mais elevada, que é independente da massa corpórea. A pressão sanguínea também varia entre populações, tendendo a ser maior em africanos negros do que em europeus brancos.

A prevalência da hipertensão primária continuará a crescer com o aumento da longevidade, particularmente com a prevalência da elevação simultânea da obesidade. A mudança do estilo de vida é um aspecto importante do acompanhamento da hipertensão.

Hipertensão secundária

Doença renal. A hipertensão é uma complicação importante tanto na doença renal aguda como na doença renal crônica, mais comumente glomerular ou vascular. É detectada por exames de sangue (elevação da ureia e creatinina séricas) e/ou exame de urina utilizando tiras reagentes, que pode mostrar proteinúria ou hematúria. A doença é normalmente bilateral. Tanto a ativação do eixo do sistema renina-angiotensina-aldosterona quanto a retenção de sódio e água podem contribuir, a última tornando-se mais importante com a deterioração da função renal e o edema periférico podendo ser observado. Menos frequentemente, a doença renovascular unilateral é responsável pelo quadro.

Doença endócrina. Feocromocitoma, hiperaldosteronismo e síndrome de Cushing são todas causas reconhecidas (embora individualmente sejam relativamente incomuns) de hipertensão. Pacientes com tireotoxicose e hipotireoidismo podem ambos apresentar hipertensão. Há também uma associação entre hiperparatireoidismo primário e hipertensão. Hipertensão está presente em cerca de 40% dos pacientes com acromegalia, embora alguns casos sejam essencialmente hipertensão. Adicionalmente, há várias condições endócrinas raras e herdadas que apresentam a hipertensão como manifestação: estas estão resumidas na [Tabela 38.3](#).

TABELA 38.3 Doenças genéticas que causam hipertensão

Condição	Herança	Renina plasmática	Aldosterona plasmática	Causa	Outras características	Tratamento
Hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoide	Autossômica dominante	Normal/↓	p	Mutação causa a fusão da sequência de 11β - hidroxilase com aldosterona sintase: síntese de aldosterona é controlada por ACTH ao invés de angiotensina II	Alcalose hipocalêmica variável; ↑ do 18-hidroxicortisol plasmático	Dexametasona
Síndrome de Liddle	Autossômica dominante	p	p	Mutação ativadora no transportador renal de sódio, o que leva à retenção de sódio e ↑ do volume de ECF	Alcalose hipocalêmica variável	Amiloride, triamterene
Síndrome de Gordon (pseudohipoaldosteronismo tipo II)	Autossômica Recessiva	↓	↓	A mutação leva à elevação da reabsorção de cloreto no túbulo renal distal; portanto, há aumento da reabsorção de sódio e ↑↑ do volume de fluido extracelular	Hipercalémia, acidose tubular renal	Diuréticos tiazídicos; restrição dietética de sal
Síndrome do aparente excesso de mineralocorticoide	Autossômica recessiva	↓	↓	Deficiência de 11β -hidroxiesteroide desidrogenase ^a , causando redução do metabolismo de cortisol a cortisona; permite ao cortisol atuar como mineralocorticoide principal, causando retenção de sódio	Acidose hipocalêmica	Dexametasona ou doses altas de espironolactona
Deficiência da 11β - hidroxilase esteroide	Autossômica recessiva	↓	↓	Deficiência enzimática leva ao ↑ de 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona; a última tem atividade de mineralocorticoide	Alcalose hipocalêmica; masculinização das fêmeas; virilização prematura em machos	Cortisol
Deficiência da 17α - hidroxilase esteroide	Autossômica recessiva	↓↓	↓	A deficiência enzimática leva ao ↑ de 11-desoxicorticosterona e corticosterona plasmática; a primeira tem atividade de mineralocorticoide	Alcalose hipocalêmica; feminilização dos machos; falha na maturação sexual normal em fêmeas	Cortisol

^aEsta enzima converte cortisol a cortisona (inativa), mas não metaboliza aldosterona; sua atividade limita a atividade mineralocorticoide do cortisol. A carbenoxolona (ácido glicirretínico) e o alcaçuz (que contém ácido glicirrízico) são inibidores desta enzima e podem causar hipertensão e hipocalémia.

Avaliação laboratorial da hipertensão

Todos os pacientes devem ter uma predição formal do risco cardiovascular usando uma das equações de predição de risco discutidas anteriormente. Eletrólitos e creatinina (com estimação da taxa de filtração glomerular) devem ser medidos como uma linha basal antes de o tratamento começar com medicamentos que são potencialmente nefrotóxicos ou associados ao desequilíbrio eletrolítico. A lesão renal também pode causar hipertensão e ser afetada pela lesão de órgãos alvo, e todos os pacientes recentemente diagnosticados com hipertensão também devem ser testados para hematúria, usando uma tira reagente na clínica, e para microalbuminemia, com a relação albumina:creatinina urinária.

Investigação de causas secundárias

A investigação abrangente de cada paciente com hipertensão recentemente diagnosticada não é uma utilização eficiente dos recursos dos programas de saúde, já que aproximadamente 90% dos pacientes terão hipertensão primária e, por definição, nenhuma causa será encontrada. É importante considerar isso e encaminhar pacientes suspeitos com sinais e sintomas sugerindo uma causa secundária de hipertensão para uma investigação endocrinológica ou radiológica. Sinais clínicos específicos que possam indicar diagnósticos específicos são mostrados na [Tabela 38.2](#). Características gerais que deveriam induzir uma investigação abrangente incluem:

- hipertensão resistente ou grave. (Hipertensão resistente é a persistência da hipertensão apesar do uso de doses adequadas de três agentes hipertensivos de classes diferentes, incluindo um diurético. É importante tentar verificar a concordância, o que é uma causa comum de resistência aparente à hipertensão)
- elevação aguda na pressão sanguínea em um paciente com aferições de pressão previamente bem controladas
- paciente caucasiano com idade inferior a 40 anos sem histórico familiar de hipertensão ou outro fator de risco como a obesidade
- início antes da puberdade
- hipertensão maligna ou acelerada (p.ex. hipertensão grave mais sinais de lesão em órgãos alvos tais como hemorragia ou papiloedema retina, insuficiência cardíaca ou lesão renal aguda).

Hipertensão renovascular

Uma proporção de 10% de todos os pacientes hipertensos que têm hipertensão secundária apresenta doença crônica dos rins que, se não aparente clinicamente, será óbvia numa pesquisa laboratorial inicial. A hipertensão renovascular é a causa tratável

mais comum de hipertensão secundária. Pode ocorrer no caso de um paciente com outra doença vascular conhecida como DCC ou doença vascular periférica. Alguns indícios clínicos particularmente sugestivos incluem:

- o desenvolvimento de uma elevação aguda sustentada de creatinina sérica (>50%) dentro de uma semana do início do tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um bloqueador do receptor de angiotensina II
- hipertensão grave em um paciente com rins assimétricos ou uma atrofia renal vista na ultrassonografia renal
- hipertensão grave em um paciente com edema pulmonar agudo recorrente ou insuficiência cardíaca grave com função renal debilitada
- hipertensão grave em conjunção com um frêmito abdominal sistólico-diafástico que se localiza em um dos lados.

Quaisquer dessas características devem provocar uma discussão com o serviço de nefrologia local e uma avaliação das imagens das artérias renais.

Aldosteronismo primário (hiperaldosteronismo)

O aldosteronismo primário (AP) é a causa de hipertensão mais comumente identificada, especificamente tratada e potencialmente curável. A tríade da hipertensão, hipocalemia não explicada e um adenoma produtor de aldosterona (APA) da glândula adrenal foi primeiramente descrita em 1955 por Jerome Conn, numa mulher de 34 anos que tinha um histórico de sete anos de fraqueza muscular, espasmos musculares e dores nas mãos. O quadro clínico não é específico para adenoma de Conn, mas está associado com qualquer causa de excesso de mineralocorticoide. A alcalose metabólica é também uma característica comum.

O aldosteronismo primário compreende um grupo de desordens caracterizadas por secreção inapropriadamente elevada de aldosterona, que é autônoma e não suprimida por salina. Um grupo crescente de pesquisas aponta a aldosterona na patogênese da doença vascular independentemente da pressão sanguínea, possivelmente via promoção da inflamação sistêmica e do estresse oxidativo, o que contribui para resistência à insulina e anormalidades vasculares. O reconhecimento de que a maioria dos pacientes com AP (>75%) são, na realidade, normocalêmicos levou à consideração de que esse quadro é muito mais comum do que anteriormente reconhecido. Cerca de 5 a 13% dos pacientes com hipertensão parecem ter AP.

Formas de AP

Cerca de 30% dos pacientes apresentam APA unilateral, o que é potencialmente passível de ressecção cirúrgica por adrenalectomia laparoscópica (a hipocalemia é mais comum neste grupo). A maioria restante tem hiperaldosteronismo bilateral idiopático (IBI), que responde bem a medicamentos antagonistas da aldosterona. Uma causa rara é o aldosteronismo suprimível por glicocorticoides (GRA). Muito raramente, um carcinoma da adrenal é responsável e é, ocasionalmente, um componente da neoplasia endócrina múltipla (MEN) do tipo I. Em geral, a hipertensão e a hipocalemia são mais graves em pacientes com APA do que nas formas bilaterais.

O diagnóstico de AP deve ser considerado em:

- pacientes hipertensos com hipocalemia espontânea ou induzida por diuréticos (Tabela 38.4 para o diagnóstico diferencial)
- pacientes com hipertensão moderada, grave ou resistente (menos comum em hipertensão leve)
- pacientes com incidentaloma adrenal e hipertensão
- pacientes com início de hipertensão antes dos 20 anos de idade
- pacientes com hipertensão e histórico familiar de hipertensão de início precoce ou acidente vascular cerebral (AVC) em jovens (<40 anos), que possam ter a forma rara e herdada de AP remediável com glicocorticoides.

TABELA 38.4 Diagnóstico diferencial de hiperaldosteronismo (AP)

Condição hipertensiva	Sinais clínicos diferenciais	Testes diferenciais
Hipertensão primária	Nenhum	Razão aldosterona/renina normal sem drogas com interferência por 2-4 semanas. Razão normal para medicamentos que possam potencialmente causar falsos positivos tornam a AP improvável Hipocalemia não é uma característica de HT primária (visto em AP com pouca frequência)
Hipocalemia induzida por diurético em paciente com hipertensão primária	Histórico do uso do medicamento	Razão aldosterona/renina normal após correção da hipocalemia e suspensão do diurético por, pelo menos, seis semanas
Hipertensão secundária	Doença vascular conhecida ou fatores de risco; estenose da artéria renal diagnosticada	Razão aldosterona/renina normal ou diminuída Estudos de imagens (para demonstrar a estenose da artéria renal ou reninoma)
Síndrome de ACTH ectópica	Características de malignidade subjacente (geralmente tumores celulares pequenos; raramente carcinóide do timo, pâncreas ou	Razão aldosterona/renina geralmente normal, apesar da hipocalemia e da supressão da renina (aldosterona

	brônquico. Raramente características cushingóides (podem estar presentes em tumores de crescimento lento)	também baixa) Evidência de malignidade nos estudos de imagem Níveis de ACTH e cortisol elevados e não suprimíveis com altas doses de dexametasona
Síndrome de Liddle	Apresentação na infância. Histórico familiar (autossômica dominante)	Razão aldosterona/renina geralmente normal, apesar da hipocalcemia e da supressão de renina (aldosterona também diminuída)
Síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide	Apresentação da forma primária na infância (autossômica recessiva). Pode ser adquirida pelo excesso de consumo de alcaçuz	Razão aldosterona/renina geralmente normal, apesar da hipocalcemia e da supressão de renina (aldosterona também diminuída) Elevação da razão cortisol/cortisona livres na urina
Formas hipertensivas de hiperplasia congênita da adrenal	Apresentação na infância. Histórico de virilização (deficiência de 11 β -hidroxilase) ou feminilização (deficiência de 17 α -hidroxilase) (autossômica recessiva)	Razão aldosterona/renina geralmente normal, apesar da hipocalcemia e da supressão de renina (aldosterona também diminuída) Deficiência de 11 β -hidroxilase: cortisol e corticosterona plasmáticos baixos; elevação dos níveis basais ou estimulados por ACTH de desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol; deficiência de 17 α -hidroxilase: baixa 17 α -hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol e cortisol; elevação das gonadotrofinas (LH e FSH)
Resistência primária ao glicocorticoide	Histórico familiar (embora possa ser adquirida). Pode estar associada com a androgenização	Razão aldosterona/renina normal, apesar da hipocalcemia e da supressão de renina (aldosterona também diminuída) Elevação de ACTH e cortisol; resistência do cortisol à supressão por dexametasona na ausência de sinais clínicos da síndrome de Cushing
Mutações ativadoras do receptor de mineralocorticoide	Histórico familiar Piora do quadro de HT induzida pela gestação e desenvolvimento de hipocalcemia	Razão aldosterona/renina normal, apesar da hipocalcemia e da supressão de renina (aldosterona também diminuída)
Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)	Histórico familiar (autossômica dominante) Hipercalcemia; acidose metabólica leve com anion gap normal Aumento da reabsorção tubular distal de Cl ⁻	Renina diminuída, aldosterona normal; geralmente se eleva a razão aldosterona/renina

Investigação bioquímica

A determinação da razão da concentração da aldosterona plasmática com a atividade de renina é amplamente aceita como o melhor teste para diagnóstico, após o controle de fatores (incluindo medicamentos) que possam confundir os resultados (Apêndice 1 para protocolos detalhados).

Fatores de confusão

Postura. Assumir uma postura ereta implica em elevar a aldosterona plasmática via elevação de renina, liberada pelo aparato justaglomerular em resposta a uma queda leve na perfusão renal. Toda APA, e ainda mais com IBI, mantém uma resposta normal à postura ereta e a mensuração de amostra retirada em estação pode ser mais sensível para detectar a elevação da aldosterona. Na prática, uma amostra coletada em estação e no meio da manhã, após o paciente ficar sentado por 5 a 15 minutos, parece ser sensível e pragmática.

Período do dia. Em pacientes com AP, a supressão da renina faz com que a aldosterona seja mais fortemente influenciada pelo ACTH, que tem um ritmo circadiano, sendo mais alto na manhã, seguido de uma queda rápida. Portanto, amostras colhidas no período da manhã são mais propensas a apresentar elevação da aldosterona.

Medicamentos. Quadro 38.4.

Medicamentos relevantes devem ser retirados pelo menos duas semanas antes do teste, ou, para os diuréticos, pelo menos quatro semanas. Em casos em que as drogas anti-hipertensivas não podem ser retiradas com segurança, verapamil de liberação lenta, hidralazina e/ou prazosina têm menores efeitos sobre o sistema aldosterona-renina.

QUADRO 38.4

Medicamentos reconhecidos por interferir com a razão aldosterona/renina

Medicamentos que potencialmente causam falsos positivos na razão aldosterona/renina

- Bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos
- Metildopa
- Clonidina
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais
- Inibidores de renina (se a atividade da renina no plasma for mensurada)
- Medicamentos contendo estrogênio (se atividade da renina for mensurada)

Medicamentos que potencialmente causam falsos negativos na razão aldosterona/renina

- Diuréticos (todas as classes)
- Antagonistas dos canais de cálcio da dihidropiridina
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)

- Bloqueadores do receptor AII (ARBs)
- Inibidores de renina (se a renina ativa direta for mensurada)

Sódio dietético. A restrição de sal estimula a produção de renina, que pode diminuir a razão aldosterona:renina, portanto os pacientes são aconselhados a manter a ingestão normal de sal antes do exame.

Potássio plasmático. A hipocalemia suprime a secreção de aldosterona e pode causar resultado falso negativo, portanto a hipocalemia deve ser corrigida o quanto antes com suplementos orais de potássio por vários dias antes do exame.

Fase do ciclo menstrual. Concentrações altas de aldosterona parecem estar presentes na fase lútea em relação à fase folicular, quase certamente mediada por hormônios sexuais e, por isso, deve ser preferível na investigação em mulheres no período pré-menopausa, na fase inicial do ciclo menstrual. Mais pesquisa é necessária nessa área antes de serem dadas as recomendações.

Doença renal/pacientes idosos. As concentrações de renina são mais baixas na doença renal devido a uma redução da massa de néfrons, assim como à retenção de sódio e água. De maneira semelhante, pacientes idosos secretam menos renina e ambas as circunstâncias podem resultar em uma proporção de falsos positivos.

Outras condições. Algumas condições coexistentes que podem ocasionar falsos negativos incluem gestação, estenose da artéria renal e hipertensão maligna.

As diferenças de resultados dos exames entre os laboratórios, assim como as diferentes unidades utilizadas, geram variabilidade nos pontos de corte utilizados em grupos diferentes; isso faz com que a padronização dos critérios de diagnóstico seja dificultada. A mensuração da renina pode ser feita de acordo com sua atividade enzimática (atividade plasmática de renina, PRA) ou sua massa (concentração de renina ativa, DAR). Ensaio imunométrico automatizado para a mensuração da DAR foram adotados amplamente, visto que são mais rápidos e mais convenientes do que a PRA. No entanto, esforços consideráveis são necessários para validar estes métodos e, enquanto isso, a PRA continua sendo o método preferido.

Devido à variabilidade inerente tanto à renina quanto à aldosterona, as aferições devem ser repetidas ao menos uma vez para confirmação. Em pacientes com relações aldosterona/renina repetidamente elevadas, a confirmação definitiva ou a exclusão do diagnóstico envolve o exame metódico de supressão com a mensuração da resposta da aldosterona à fludrocortisona ou ao sal.

Testes genéticos para o gene híbrido que causa o hiperaldosteronismo tipo I familiar (aldosteronismo tratável com glicocorticoide (GRA)) permitem a diferenciação de subtipo, o que permite que o tratamento seja apropriado. Entretanto, isso é raro e a maioria dos testes genéticos serão negativos.

Localização

O próximo passo deve ser diferenciar a APA unilateral passível de cirurgia das formas bilaterais que respondem aos medicamentos. A tomografia computadorizada (TC) e as imagens de ressonância nuclear magnética (RNM) podem ser utilizadas. A tomografia computadorizada da adrenal, isoladamente, não é confiável, já que pode não detectar pequenos APAs secretores e errar ao diagnosticar tumores da adrenal maiores e não funcionais (“incidentalomas”) como APA, levando a uma cirurgia desnecessária. A técnica mais sensível para a localização de um adenoma isolado é a amostra seletiva de sangue venoso da adrenal com aferição da razão aldosterona/cortisol, embora este seja um método muito exigente tecnicamente.

A investigação da síndrome de Cushing é discutida no capítulo 18.

Feocromocitoma

Feocromocitoma e paraganglioma funcional (PGL) são tumores secretores de catecolaminas do tecido nervoso simpático da medula da adrenal e extra-adrenal (p.ex. gânglio simpático), respectivamente. Devido às suas similaridades na apresentação e nos princípios de conduta, o termo feocromocitoma é normalmente utilizado para se referir a ambos os quadros e essa convenção é também usada neste texto. Aproximadamente 10% dos feocromocitomas são extra-adrenais.

Um paciente identificado com feocromocitoma é normalmente sintomático. A tríade clássica de cefaleia, sudorese e palpitações ocorre devido ao excesso de secreção tumoral de noradrenalina, adrenalina e dopamina e parece ter um alto valor preditivo. Palidez, letargia, tremores, náusea, vermelhidão e hipotensão ortostática também podem ocorrer. Os episódios duram de dez minutos a mais de uma hora e são auto-limitantes. Os sintomas são caracteristicamente piorados por β -bloqueadores porque seu uso permite estimulação α -adrenérgica sem resistência.

A prevalência na população em geral é incerta, mas soma-se menos de 0,2% dos pacientes com hipertensão. Sua importância encontra-se no fato de ser maligno em cerca de 10% dos pacientes (mais frequentemente no contexto de neoplasia

endócrina múltipla, MEN, tipo 2) e por ser potencialmente curável. Tumores malignos assemelham-se histologicamente e bioquimicamente a tumores benignos e somente podem ser diagnosticados com certeza pela presença de propagação local ou distante que pode ocorrer muitos anos após a ressecção do tumor primário.

Aproximadamente 90% dos feocromocitomas são esporádicos: estes são normalmente adenomas únicos. Aproximadamente 10% são hereditários: estes são geralmente bilaterais e múltiplos. Feocromocitomas hereditários podem ser isolados (herdados como um traço autossômico dominante) ou ser um componente de uma neoplasia endócrina múltipla (MEN 2A e 2B, nos quais há uma prevalência combinada de 40%). Eles também ocorrem como única manifestação de MEN 2A em aproximadamente 25% dos heterozigotos para esta condição. (Cap. 41 para detalhes adicionais sobre feocromocitomas hereditários.)

Pacientes com feocromocitomas podem chamar a atenção médica por causa de sua hipertensão (paroxística em cerca de um terço dos pacientes, mas mais comumente constante, embora variável) ou por causa das características clínicas relacionadas ao aumento da secreção de catecolaminas.

A suspeita diagnóstica deve recair sobre indivíduos com um ou mais dos seguintes quadros:

- episódios paroxísticos e auto-limitantes de sintomas adrenérgicos típicos (veja anteriormente)
- hipertensão resistente ou lábil (embora 5 a 15% sejam normotensos ao diagnóstico)
- síndrome familiar predispondo os tumores secretores de catecolaminas (p.ex. MEN2)
- histórico familiar de feocromocitoma
- massa adrenal descoberta acidentalmente (25% dos diagnósticos)
- início da hipertensão em idade jovem (p.ex. <20 anos)
- hipertensão com novo início ou diabetes melito atípico
- resposta hipertensiva durante anestesia, cirurgia ou angiografia
- cardiomiopatia dilatada idiopática
- histórico de tumor estromal gástrico ou condromas pulmonares (triade de Caney).

Investigação bioquímica

O diagnóstico de feocromocitoma envolve, primeiramente, a demonstração de secreção excessiva de catecolaminas, seguido de localização radiológica do(s) tumor(es) causador(es). A consideração do diagnóstico e um limite baixo para a investigação são fatores-chave iniciais para um diagnóstico bem sucedido. Como os sintomas são pouco específicos, o diagnóstico raramente é confirmado bioquimicamente em pacientes com sintomas sugestivos. A estratégia da investigação num paciente específico será ditada pela disponibilidade de testes bioquímicos em qualquer centro de diagnóstico. No entanto, como é importante não errar o diagnóstico, exames com alta sensibilidade diagnóstica são críticos, particularmente quando a pesquisa envolve pacientes assintomáticos com um risco herdado de feocromocitoma.

A mensuração tradicional das catecolaminas urinárias está sendo gradualmente substituída pela mensuração por HPLC de metanefrinas fracionadas (metabólitos de catecolaminas), em urina coletada durante 24 horas ou no plasma, sendo que ambas oferecem sensibilidade e especificidade diagnósticas melhores (Tabela 38.5). O aprimoramento da sensibilidade é resultado de uma produção contínua de metanefrinas pelo tumor, que contém uma alta concentração de catecol-O-metiltransferase. Mesmo quando a liberação de catecolaminas pelo tumor é esporádica, esta enzima assegura o metabolismo continuado de catecolaminas a metanefrinas. A sensibilidade da mensuração de metanefrina para detectar feocromocitoma é 99% para o plasma e 97% para urina, o que compara favoravelmente com 86% para catecolaminas urinárias, entre pacientes sintomáticos, aqueles com histórico de feocromocitoma ou com histórico familiar, e aqueles com massa adrenal incidental. A especificidade diagnóstica para metanefrinas urinárias e plasmáticas são 89% e 93%, respectivamente, comparada com 88% para catecolaminas urinárias. Resultados falsos positivos são comuns devido à presença de outras condições médicas (tal como a apneia obstrutiva do sono) e medicações (Tabela 38.6) que podem causar elevação das metanefrinas. A baixa frequência relativa de feocromocitoma nos pacientes examinados também contribui para as altas taxas de falsos positivos. Além disso, estresse físico e psicológico (p.ex. cirurgia, dor grave ou ansiedade) podem, potencialmente, elevar a secreção de catecolamina, levando a resultados falsos positivos.

TABELA 38.5 Sensibilidades e especificidades dos testes bioquímicos para feocromocitoma em 214 pacientes

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
P metadrenalinas livres	99	89
U metadrenalinas fracionadas (HPLC)	97	64
P catecolaminas	81	81
U catecolaminas	85	86
U metadrenalinas totais (espectrofotometria)	74	93

TABELA 38.6 Alguns medicamentos que interferem na mensuração de catecolaminas e metadrenalin

Interferente	Efeito
Antidepressivos tricíclicos	↑ das catecolaminas e metadrenalin em U e P
Fenoxibenzamina	↑ das catecolaminas e metadrenalin em U e P
Inibidores da monoaminoxidase	↑ das metadrenalin em U e P
Buspirona	↑ das metadrenalin em U
Bloqueadores do canal de cálcio	↑ das catecolamin em U e P
Nicotina	↑ das catecolamin em U e P
Cafeína	↑ das catecolamin em U e P Interferência analítica em ensaios com HPLC
Metildopa	Interferência analítica em ensaios com HPLC
Labetalol	Interferência analítica em ensaios com HPLC
Levodopa	Interferência analítica em ensaios com HPLC ↑ das catecolaminas e metadrenalin em U e P

U, urina; P, plasma.

Concentrações de metanefrinas que estão acima de quatro vezes o valor normal estão associadas com uma alta probabilidade de feocromocitoma; no entanto, níveis elevados de forma intermediária necessitarão futuras investigações bioquímicas, que podem incluir a repetição do exame após a retirada da medicação envolvida. Em contraste com a aferição de ácido vanililmandélico, agora pouco utilizada, restrições dietéticas não são necessárias quando efetuando essas investigações.

Localização

A finalidade da localização é guiar a intervenção cirúrgica após a confirmação bioquímica, assim como procurar por possível doença metastática. Métodos de imagem anatômica direta por TC ou RNM deveriam ser usados como primeira linha de localização dos tumores primários e são particularmente úteis nos tumores sintomáticos esporádicos e relativamente grandes. Ambas as técnicas apresentam alta sensibilidade, mas baixa especificidade devido à alta prevalência do adenoma benigno do córtex da adrenal (“incidentaloma da adrenal”). A cintilografia com meta-iodobenzilguanidina (MIBG) é particularmente útil para detectar tumores menores e assintomáticos, incluindo metástases e tumores recorrentes. Entretanto, resultados falsos positivos podem ocorrer em pacientes com tumores carcinoides e, por serem os isótopos excretados na urina, resultados falsos negativos ocorrem com tumores na vesícula urinária ou na cabeça do pâncreas (que é intimamente relacionada com o rim direito). De modo geral, a pesquisa realizada por MIBG tem especificidade mais alta do que a imagem anatômica. Técnicas funcionais de imagem mais modernas incluem a tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-fluordopamina (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único com ¹¹¹In-octreotídeo (SPECT).

Conduta

Está além da função deste livro discutir a conduta do feocromocitoma em detalhes. Mesmo após a resseção cirúrgica bem sucedida, pacientes devem ser acompanhados em longo prazo, tanto clinicamente (aferição da pressão sanguínea) quanto bioquimicamente. A hipertensão pode persistir e o tumor pode reincidir.

Hipertensão maligna

A hipertensão maligna é definida como a pressão sanguínea notavelmente elevada (BP diastólica geralmente maior que 140mmHg) com hemorragias retiniais, exsudatos ou papiloedema com ou sem evidência de danos aos órgãos alvo, lesão renal aguda e progressiva com proteinúria e hematúria (nefrose maligna). É uma emergência médica e deve ter prioridade sobre a investigação para determinar se há uma causa sustentada. Sinais neurológicos na hipertensão maligna podem ser devidos à hemorragia intracerebral ou subaracnoídea, ou ao infarto lacunar, ou à encefalopatia hipertensiva. Esta última é associada com início insidioso e sintomas não lateralizados, tais como dores de cabeça, vômito, agitação, confusão. Pode ser confirmada radiologicamente com a RNM, que mostra edema da substância branca nas regiões occipito-parietal, denominada “leucoencefalopatia posterior reversível”. (A distinção é importante, uma vez que a encefalopatia hipertensiva acarreta uma redução agressiva na pressão sanguínea, não normalmente indicada pela hemorragia ou infarto.)

Hipertensão na gestação

O desenvolvimento da hipertensão na gestação constitui um risco significativo para a mãe e o feto. A pré-eclâmpsia é o desenvolvimento da hipertensão e proteinúria na segunda metade da gestação. É uma desordem multissistêmica e, se não for tratada, a condição pode progredir para hipertensão grave, lesão renal aguda e convulsões (eclâmpsia) e alta morbidade e mortalidade fetal e materna. Uma elevação da concentração de ureia plasmática pode ser um indicador sensível da deterioração da função renal nesta situação. Baixa contagem plaquetária, hemólise microangiopática vista no exame do esfregaço sanguíneo, elevação da creatinina e das transaminases hepáticas parecem ser especificamente preditivos do resultado adverso. A pré-eclâmpsia pode, algumas vezes, ser uma característica clínica da hemólise, elevação das enzimas hepáticas e síndrome da redução de plaquetas (HELLP), que é discutida no [Capítulo 22](#).

Conduta da hipertensão

Com exceção da hipertensão maligna, ou em causas secundárias de hipertensão para as quais há tratamentos específicos, a conduta deve sempre começar com os esforços para causar mudanças apropriadas no estilo de vida, por exemplo, alcançar o peso corpóreo ideal, reduzir a ingestão de álcool, reduzir a ingestão de sal e atentar a outros fatores de risco cardiovascular.

As classes de fármacos disponíveis incluem os diuréticos, antagonistas do canal de cálcio, α - e β -bloqueadores, inibidores de ECA e antagonistas do receptor de angiotensina e agentes de ação central. Combinações de medicamentos são normalmente necessárias para alcançar um controle adequado da pressão sanguínea; se três ou mais medicamentos forem necessários para um paciente jovem (<40 anos) com função renal normal, uma causa secundária de hipertensão deve ser considerada. A conformidade com o tratamento pode apresentar um desafio considerável, particularmente porque a hipertensão é geralmente assintomática, mas também porque o tratamento com medicamentos pode causar efeitos adversos significativos.

CONCLUSÃO

Investigações bioquímicas têm uma função crucial na condução de várias áreas distintas da doença cardiovascular.

As concentrações plasmáticas dos marcadores de necrose dos miócitos formam a base do critério baseado em evidências que influencia nas decisões na condução da síndrome coronariana aguda. A elevação nas concentrações de troponina cardíaca é considerada na definição universal de infarto do miocárdio e novos biomarcadores cardíacos, assim como painéis de biomarcadores com intervalos complementares, estão atualmente sendo desenvolvidos e avaliados.

Os valores de prognóstico e de diagnóstico dos peptídeos natriuréticos na insuficiência cardíaca são refletidos na sua inclusão como exame recomendado para a primeira linha de investigação, embora tenham limitações, o que inclui a falta de especificidade.

A mensuração dos lipídeos plasmáticos está bem estabelecida como componente chave para estimar o risco cardiovascular e pesquisas estão sendo conduzidas atualmente para examinar a função em potencial dos marcadores inflamatórios para a estratificação deste risco futuramente.

O laboratório de bioquímica está envolvido na investigação da lesão do órgão alvo na hipertensão, monitorando os efeitos colaterais dos agentes anti-hipertensivos e nos diagnósticos das causas de hipertensão secundária. Um limiar baixo para a investigação é necessário para não deixar de diagnosticar certas enfermidades como o feocromocitoma e o aldosteronismo primário, que são subdiagnosticados.

Desordens cardiovasculares estão associadas com alta morbidade e mortalidade. Elas contribuem significativamente no volume de trabalho nos laboratórios de bioquímica modernos em países desenvolvidos e, provavelmente, continuarão assim no futuro.

Leitura complementar

Aterogênese

Goldstein JL, Ho YK, Basu SK et al. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Nat Acad USA* 1979;76:333–7.

Trabalho de relevância contendo a primeira descrição abrangente sobre os receptores scavenger.

Wong BW, Meredith A, Lin D et al. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol* 2012;28:631–41.

Revisão sobre o entendimento atual da aterogênese com um foco em particular sobre o papel da inflamação.

Lesão do miocárdio

Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem* 2008;45:349–55.

Uma descrição interessante sobre a estrutura das moléculas de troponina, incluindo uma discussão sobre a significância das modificações pós-tradutórias.

Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem* 2009;55:2098–112.

Uma revisão bem elaborada e ampla de relatos de elevações de troponina não cardíaca.

McCann CJ, Glover BM, Menown IB et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin. *Eur Heart J* 2008;29:2843–50.

Uma indicação do que pode suceder as troponinas como biomarcadores cardíacos no futuro, com ênfase especial no H-FABP.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–67.

Versão atualizada do guia universal de 2007, que incorpora a mensuração laboratorial de troponina como base do diagnóstico de MI. Dito, com alguma razão, um “documento global”.

Insuficiência cardíaca

van Kimmenade RR, Januzzi Jr. JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem* 2012;58:127–38.

Uma boa revisão sobre os biomarcadores estabelecidos e emergentes na insuficiência cardíaca.

Fatores de risco cardiovascular e prevenção

Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Association of Echocardiography, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Preventive Cardiology* 2012;19:585–667.

Hipertensão

Peaston RT, Ball S. Biochemical detection of pheochromocytoma: why are we continuing to ignore the evidence? *Ann Clin Biochem* 2008;45:6–10.

Um artigo provocativo que apoia um limite baixo para a análise de metadrenalininas.

Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E et al. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev* 2010;31:39–56.

Um relato abrangente de como, quem e quando procurar por este grupo de enfermidades, com uma boa discussão sobre potenciais armadilhas.

APÊNDICE 1: PROTOCOLO PARA INVESTIGAÇÃO DO ALDOSTERONISMO: TESTES PARA PESQUISA E CONFIRMAÇÃO

Preparo do paciente

Idealmente, todos os fármacos que têm um efeito sobre o sistema renina-aldosterona devem ser suspensos por duas semanas antes da coleta das amostras. Antagonistas da aldosterona (p.ex. espironolactona) e estrógenos devem ser suspensos por, no mínimo, seis semanas. Nos casos em que os fármacos anti-hipertensivos não podem ser suspensos, verapamil (de liberação lenta), hidralazina, doxazosina ou prazosin podem ser usados, já que têm um efeito mínimo no sistema renina-aldosterona. Se for essencial continuar com outros medicamentos para controlar a pressão sanguínea, no mínimo, β -bloqueadores e inibidores de ECA devem ser suspensos por duas semanas e bloqueadores dos canais de cálcio, suspensos no dia do exame até depois de seu término. Os efeitos em potencial da interferência dos medicamentos devem ser considerados na interpretação dos resultados de renina-aldosterona se eles têm de ser continuados ([Quadro 38.4](#)).

O paciente deve ser encorajado a ingerir uma quantidade usual de sal na dieta (tipicamente 100-150mmol/dia). A administração oral de sais de potássio ou, se necessário, intravenosa, é para restaurar a concentração plasmática de potássio para os valores do intervalo de referência ou, se isso não for viável, para a máxima concentração possível. Descontinue essa suplementação 24 horas antes de as amostras de sangue serem coletadas. O paciente deve estar bem hidratado na hora do exame.

Procedimento de triagem

Coletar a amostra de sangue no meio da manhã, após o paciente estar acordado (sentado, em pé ou andando) por pelo menos duas horas e então sentado por 5 a 15 minutos.

Coletar o sangue num tubo contendo anticoagulantes (o tipo exigido depende da metodologia). A amostra deve ser encaminhada rapidamente para o laboratório, mas **não** em gelo, já que a refrigeração promove a conversão dos precursores de renina inativa em renina ativa. Devem-se tomar todos os cuidados para que não haja hemólise, o que irá resultar em falsa elevação da concentração de potássio plasmático.

Devem-se mensurar a aldosterona, a renina e os eletrólitos plasmáticos.

Interpretação dos resultados do teste de rastreio

Uma alta relação aldosterona/renina indica provavelmente o aldosteronismo primário (AP). Os limites de decisão específicos utilizados dependem do método e, portanto, variam de laboratório para laboratório, embora, se a razão de aldosterona (em pmol/L) para PRA (pmol/mL/h) for >2000 , o paciente, quase certamente, tenha AP. Pacientes com teste de rastreio positivo

devem proceder a um teste confirmatório antes que investigações futuras sejam realizadas para determinar a causa e a localização da doença. Se ambos os resultados de aldosterona e renina estiverem anormais, mas a razão entre elas não for claramente diagnóstica, o teste de rastreio deve ser repetido após um período de supressão do tratamento com todos os medicamentos que potencialmente possam interferir, se algum tratamento ainda havia continuado no início. Outras causas de resultados anormais para aldosterona ou renina podem ser vistos ([Tabela 38.4](#)).

TESTES CONFIRMATÓRIOS

Alguns diferentes testes confirmatórios já foram descritos e não há uma evidência definitiva sobre qual tem o melhor desempenho. Dos dois testes mais comumente utilizados no Reino Unido, o teste de supressão salina é o mais conveniente e seguro para ser realizado quando comparado com o teste de supressão da fludrocortisona.

Teste de supressão salina

O teste é indicado apenas quando o teste de triagem demonstrar uma alta taxa de aldosterona. As mesmas exigências para o preparo do paciente para o teste de rastreio se aplicam para o teste de supressão salina. O teste de supressão salina é contraindicado em pacientes com hipertensão grave e não controlada, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca ou hipocalemia grave.

Procedimento

1. Começar o teste entre 8h e 9h30.
2. Inserir cateter de permanência na fossa antecubital para infusão salina 0,9%.
3. Inserir um cateter de permanência no outro braço para a coleta de sangue.
4. Posicionar o paciente deitado por uma hora antes de a infusão começar e durante o teste. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca devem ser monitoradas durante o exame.
5. Coletar o sangue num tubo contendo anticoagulante (o tipo exigido depende da metodologia), para aldosterona, renina e eletrólitos – não colocar no gelo, mas enviar imediatamente para o laboratório.
6. Infundir 2L de salina 0,9% durante 4 horas.
7. Após completar a infusão, coletar, imediatamente, outra amostra de sangue (com o paciente ainda deitado) para mensurar aldosterona e renina – não colocar no gelo, mas enviar imediatamente para o laboratório.

Interpretação

Concentrações de aldosterona plasmática $>140\text{pmol/L}$ ao final do teste confirmam o diagnóstico.

Teste de supressão da fludrocortisona

O teste é indicado apenas quando o teste de triagem demonstra uma razão aldosterona:renina elevada. As mesmas exigências no preparo do paciente para o teste de rastreio se aplicam neste teste. O teste de supressão de fludrocortisona é contraindicado em idosos e naqueles com hipertensão grave devido aos riscos associados com a retenção de sódio. Este teste deve ser feito com o paciente em internação.

Procedimento

1. Dia 1 (meio da manhã). Certificar-se de que o paciente sente com a postura alinhada por, pelo menos, 30 minutos, então coletar o sangue em tubo contendo anticoagulante (o tipo exigido depende da metodologia), para aldosterona, renina e eletrólitos – não colocar no gelo, mas enviar imediatamente para o laboratório.
2. Administrar fludrocortisona 0,1mg a cada 6 horas durante quatro dias.
3. Administrar tabletes de liberação lenta de sódio 30 mmol a cada 8 horas, por via oral e junto com as refeições.
4. Administrar tabletes de liberação lenta de potássio em quantidade suficiente para manter a concentração plasmática de potássio em cerca de 4,0mmol/L. Monitorar a concentração plasmática de potássio ao menos duas vezes ao dia.
5. Dia 4 (meio da manhã). Certificar-se de que o paciente sente com a postura alinhada por, pelo menos, 30 minutos e repetir a coleta de sangue como no dia 1.

Interpretação

A aldosterona plasmática em estação $>170\text{mmol/L}$ no dia 4 confirma AP, considerando que a renina está completamente suprimida.

Referência

Funder JW, Carey RM, Fardella C et AL. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: Na Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266-3281.

Monitoramento terapêutico de fármacos

Mike Hallworth

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

Farmacocinética e farmacodinâmica

Quais fármacos devem ser monitorados?

USO DO MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS

Perguntas clínicas adequadas

Informação precisa sobre o paciente

Amostra adequada

Análise precisa

Interpretação clínica relevante

Ação efetiva

PRESTAÇÃO DE UM SERVIÇO DE MONITORAMENTO TERAPÊUTICO

Equipe

Tempo para entrega

Teste no local de atendimento

Elaboração de relatórios

Unidades

Garantia de qualidade

Educação continuada

MONITORAMENTO FARMACODINÂMICO, BIOMARCADORES E FARMACOGENÉTICA

Integrando informações

FÁRMACOS INDIVIDUAIS

Fármacos analgésicos/anti-inflamatórios

Antiarrítmicos e glicosídeos cardiotônicos

Anticonvulsivantes (antiepilépticos)

Antidepressivos e fármacos antipsicóticos

Fármacos antimicrobianos

Fármacos antineoplásicos

Fármacos broncodilatadores

Imunossupressores

Opiáceos e fármacos opioides

APÊNDICE

INTRODUÇÃO

O objetivo do monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) é ajudar o médico clínico na escolha da dosagem do medicamento, de modo a proporcionar o melhor tratamento para o paciente e, em particular, evitar a toxicidade iatrogênica. Ele pode ser baseado na farmacogenética, em características demográficas e na informação clínica isolada (MTF *a priori*), mas é normalmente suplementado com a determinação das concentrações do fármaco ou dos seus metabólitos no sangue ou de marcadores de efeito clínico (MTF *a posteriori*). As determinações das concentrações de um fármaco ou dos seus metabólitos são úteis apenas quando existe uma conhecida correlação entre a concentração plasmática e o efeito clínico, quando não há eficácia clínica simples e imediata ou qualquer outra indicação de eficácia ou toxicidade e quando existe um limite de concentração definido, acima do qual é provável que haja toxicidade. Em tais casos, o monitoramento terapêutico de fármacos ocupa um lugar já bem estabelecido, permitindo a otimização da terapia.

Farmacocinética e farmacodinâmica

Antes de discutir quais fármacos devem ser analisados ou como conduzir as análises, é necessário rever os elementos básicos de farmacocinética e farmacodinâmica. Essencialmente, a farmacocinética pode ser definida como o que o corpo faz com os fármacos (processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e a farmacodinâmica como o que os fármacos fazem para o corpo (interação de substâncias farmacologicamente ativas com os sítios-alvo (receptores) e as consequências bioquímicas e fisiológicas dessas interações). Os processos envolvidos no processamento de fármacos encontram-se resumidos na [Figura 39.1](#), que também indica a relação entre farmacocinética e farmacodinâmica, e serão agora discutidos brevemente. Para um tratamento mais matemático, o leitor é encaminhado aos textos sobre farmacocinética listados na “Leitura complementar”.

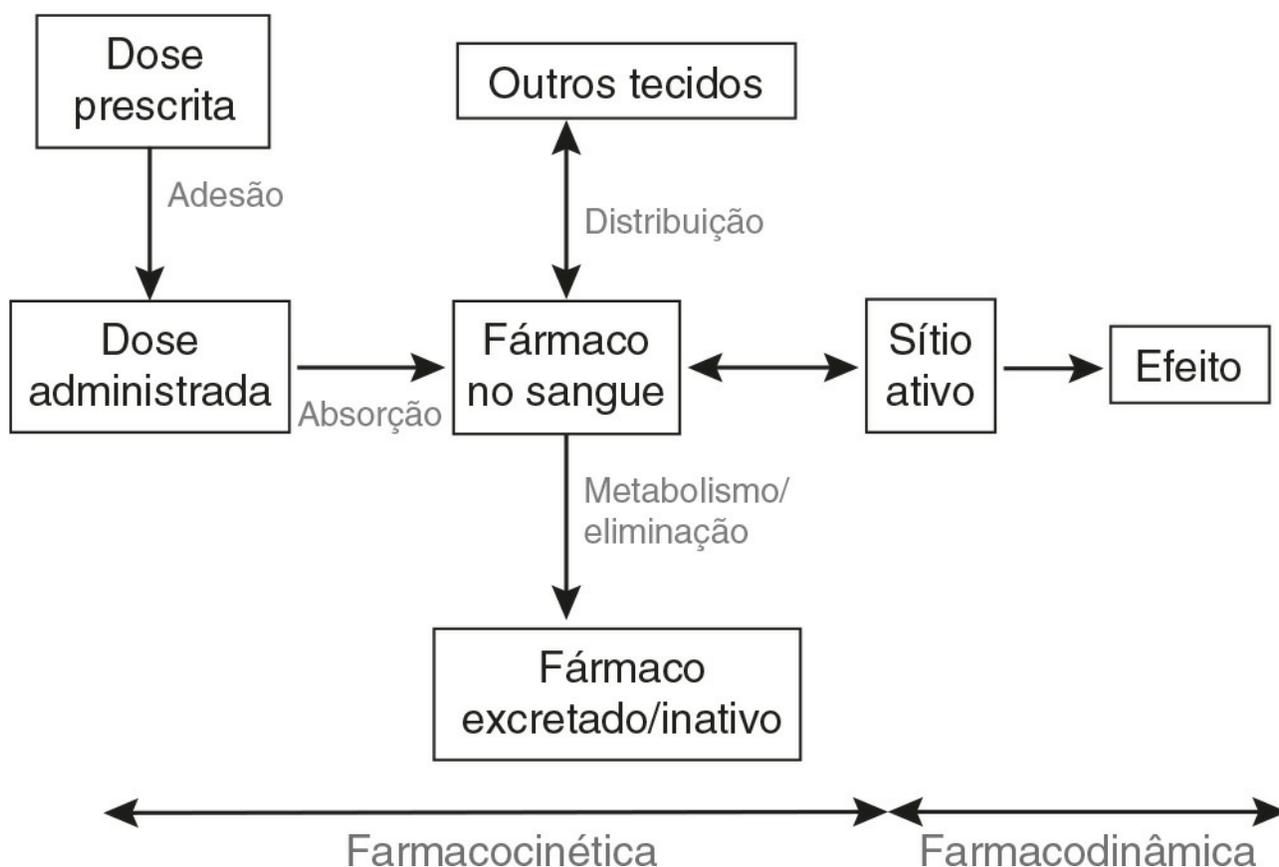


FIGURA 39.1 ■ Processos envolvidos na manutenção do medicamento.

Adesão

O primeiro requisito para que um fármaco exerça um efeito clínico é, obviamente, que o paciente o tome de acordo com o regime prescrito. Os pacientes ficam muito motivados em aderir aos tratamentos durante as fases agudas de doenças dolorosas ou debilitantes, mas conforme eles se recuperam e os efeitos da medicação se tornam profiláticos, é fácil para eles subestimar a importância da dosagem regular. “Cumprimento” é o termo tradicional usado para descrever se o paciente toma a medicação conforme lhe foi prescrito, embora “adesão” tenha se tornado o termo preferido nos últimos anos, como sendo mais

consistente com o conceito de uma parceria entre o paciente e o médico. “Cumprimento”, no entanto, permanece em uso. Nas doenças crônicas, como a asma, a epilepsia ou o transtorno bipolar, a adesão variável é generalizada. O fato de que o paciente não está tomando um medicamento é prontamente detectável pela determinação das concentrações de fármaco, embora a aderência variável possa ser mais difícil de identificar pelo monitoramento das concentrações plasmáticas.

Absorção

Quando um fármaco é ingerido por via oral, precisa ser absorvido pela circulação sistêmica. Este processo é descrito pelo parâmetro farmacocinético *biodisponibilidade*, definido como a fração da dose absorvida que chega à circulação sistêmica. A biodisponibilidade varia entre indivíduos, entre fármacos e entre diferentes formulações do mesmo medicamento. No caso da administração intravenosa, todo o medicamento vai direto para a circulação sistêmica e a biodisponibilidade é de 100% por definição, mas diferentes formulações orais do mesmo fármaco podem ter biodisponibilidades distintas que dependem, por exemplo, do sal em particular ou do material de embalagem que foi usado. A alteração da formulação utilizada pode demandar um ajuste de dose, orientado pelo MTF para garantir que a exposição de um indivíduo ao medicamento permaneça constante. Outras vias de absorção, como a intramuscular, a subcutânea ou a sublingual, podem exibir biodisponibilidade incompleta. A quantidade total de fármaco absorvido pode ser determinada pela área sob a curva de concentração plasmática/tempo (Fig. 39.2).

Distribuição

Quando um fármaco chega à corrente sanguínea, o processo de distribuição para outros compartimentos do corpo se inicia. A extensão da distribuição de um fármaco é governada pela sua solubilidade relativa em gordura e em água e pela capacidade da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas e aos tecidos. Fármacos que se ligam fortemente às proteínas plasmáticas e apresentam baixa solubilidade lipídica e baixa ligação aos tecidos serão retidos no plasma e mostrarão uma distribuição mínima nos fluidos dos tecidos. Por outro lado, uma elevada solubilidade lipídica combinada com baixa ligação a proteínas plasmáticas resultará na ampla distribuição por todo o corpo. O parâmetro farmacocinético relevante é o volume de distribuição, definido como o volume teórico de um compartimento necessário para conter a quantidade total de fármaco no corpo, se estivesse presente em todo o compartimento com a mesma concentração encontrada no plasma. Grandes volumes de distribuição, portanto, representam extensa ligação aos tecidos.

Depois de alcançar a circulação sistêmica, muitos fármacos apresentam uma fase de distribuição, durante a qual a concentração do fármaco em cada compartimento atinge o equilíbrio, representado pela Linha B na Figura 39.2. Este processo pode ser rápido (~ 15 min para a gentamicina) ou lento (pelo menos seis horas para digoxina). Em geral, pouco serve determinar a concentração do fármaco durante a fase de distribuição, especialmente se o sítio de ação do fármaco para efeitos clínicos ou tóxicos encontra-se fora do compartimento plasmático e se a concentração plasmática na fase de distribuição não for representativa da concentração no receptor.

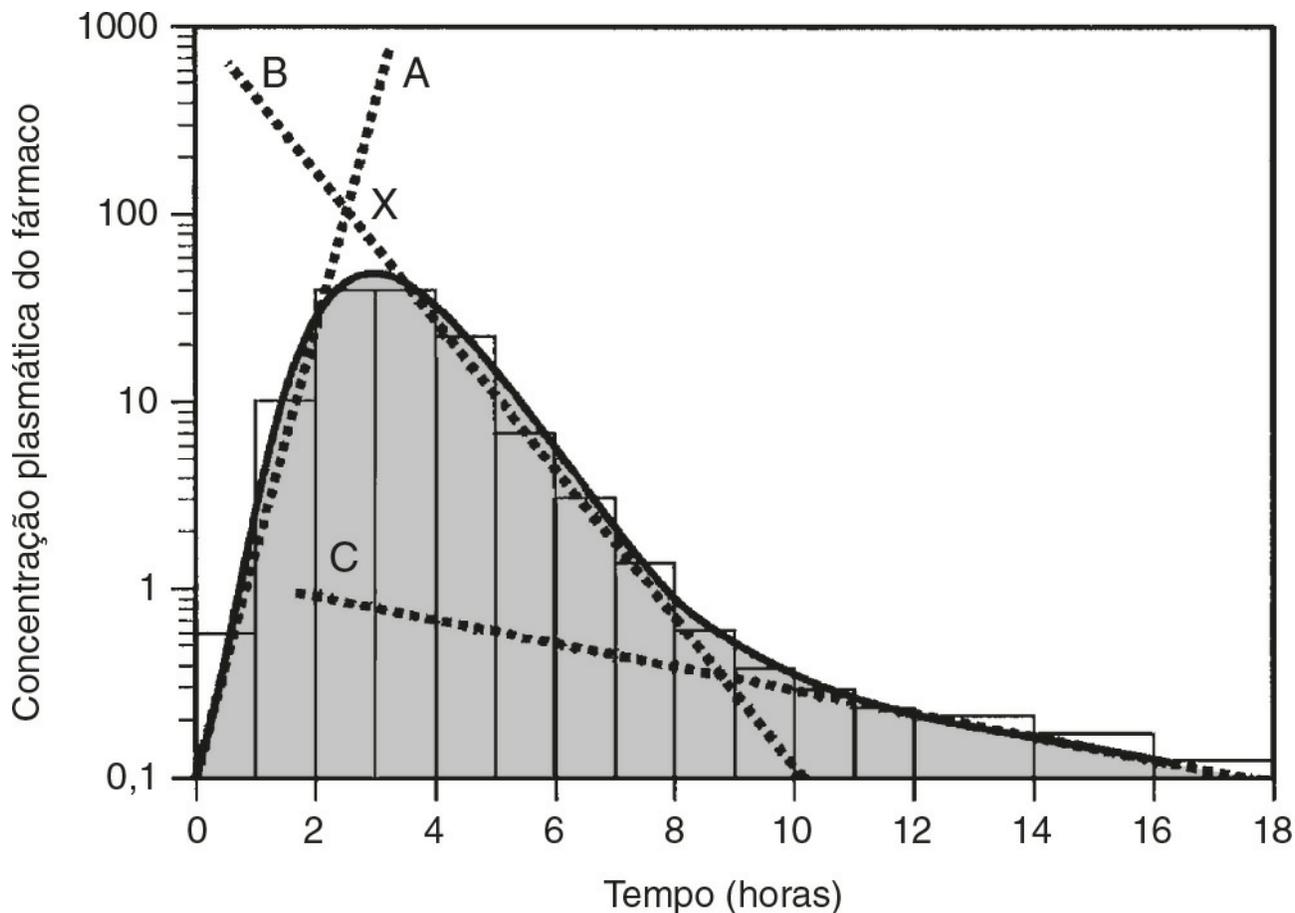


FIGURA 39.2 ■ Curva de concentração *versus* tempo para um fármaco administrado por qualquer via, exceto intravenosa. A linha A representa a fase de absorção; a linha B indica a meia-vida de distribuição; e a linha C, a meia-vida de eliminação. No ponto X, a absorção, a distribuição e o metabolismo estão ocorrendo. As áreas dos retângulos podem ser somadas para estimar a quantidade total de fármaco absorvido, a “área sob a curva” (AUC) (área sombreada).

Variações apresentadas entre pacientes para o volume de distribuição, causadas por diferenças no tamanho físico, na quantidade de tecido adiposo e na presença de doenças (p. ex., ascite), podem enfraquecer significativamente a correlação entre a dose de medicamento administrada e a concentração plasmática em pacientes individuais e, conseqüentemente, aumentar a necessidade de monitoramento da concentração.

Eliminação (metabolismo e excreção)

Após um fármaco ser completamente distribuído em todo o seu volume de distribuição, a farmacocinética entra na fase de eliminação (linha C na Fig. 39.2). Nesta fase, a concentração do fármaco cai devido ao seu metabolismo (normalmente no fígado) e/ou excreção (normalmente através dos rins pela urina ou através do fígado pela bile). Estes processos são descritos pelo parâmetro farmacocinético depuração, que é uma medida da capacidade dos órgãos de eliminação de remover o fármaco ativo. A depuração de um fármaco é definida como o volume teórico de sangue que pode ser completamente limpo de fármaco por unidade de tempo (*cf.* depuração da creatinina, Cap. 7). Fatores que afetam a depuração e, conseqüentemente, a taxa de eliminação de um fármaco incluem o peso corporal, a área da superfície corporal, a função renal, a função hepática, o débito cardíaco, a ligação às proteínas plasmáticas e a presença de outros fármacos que afetam as enzimas do metabolismo de fármacos, incluindo o álcool e a nicotina (tabaco). Fatores farmacogenéticos também podem exercer uma profunda influência sobre a depuração.

A velocidade de eliminação é geralmente expressa em termos da *constante de velocidade de eliminação* ou da *meia-vida de eliminação*, que é o tempo necessário para que a quantidade total de fármaco no corpo caia para a metade do seu valor original, geralmente mais fácil de aplicar em situações clínicas. A constante de velocidade de eliminação e a meia-vida de eliminação podem ser calculadas a partir da depuração e do volume de distribuição (consulte as Leituras de farmacocinética em Leituras adicionais).

No caso de alguns fármacos (p. ex. fenitoína), a capacidade do mecanismo de depuração é limitada e, quando está saturada, grandes incrementos nas concentrações plasmáticas podem ocorrer com incrementos de dose relativamente pequenos. Esse fenômeno faz com que esses fármacos sejam muito difíceis de usar com segurança sem o monitoramento da concentração.

Ligação às proteínas

Muitos componentes endógenos do plasma são carregados por ligações a proteínas plasmáticas (p. ex. bilirrubina, cortisol e outros hormônios) e os fármacos também se ligam com frequência às proteínas plasmáticas (geralmente albumina e glicoproteína ácida α_1). Os fármacos ácidos (p. ex. fenitoína) se ligam em grande parte à albumina, enquanto os fármacos básicos se ligam à glicoproteína ácida α_1 e a outras globulinas.

A proporção de fármaco ligado a proteínas pode variar de zero (p. ex. sais de lítio) a cerca de 100% (p. ex., ácido micofenólico). O efeito clínico de um fármaco e os processos de metabolismo e excreção estão relacionados com a concentração de fármaco livre, enquanto os fármacos ligados a proteínas agem efetivamente como reservatórios inertes. A variação da quantidade de proteínas de ligação presente no plasma pode, assim, alterar a concentração total de fármaco medida no sangue sem necessariamente alterar a concentração livre (ativa), e esta é mais uma razão pela qual as concentrações plasmáticas medidas podem não se relacionar intimamente com o efeito clínico. Outros fármacos ou substâncias endógenas que competem pelos mesmos sítios de ligação de proteínas também irão afetar a relação entre fármacos livres e ligados. Por essas razões, foi sugerido que, em vez de a concentração livre de um fármaco corresponder ao total (fármaco livre + fármaco ligado a proteínas), a concentração deve ser medida por um serviço de MTF, pelo menos para aqueles fármacos que apresentam significativa taxa de ligação a proteínas, p. ex. fenitoína. Apesar da lógica aparente desta ideia, ela não tem sido amplamente adotada por causa das dificuldades metodológicas e da contínua controvérsia sobre se os benefícios teóricos são obtidos na prática clínica. No entanto, é importante estar ciente dos efeitos decorrentes de alterações na ligação a proteínas ao interpretar as concentrações totais do fármaco no plasma, principalmente:

- quando a fração livre de um fármaco pode mudar em um indivíduo ao longo do tempo, p. ex. na gravidez (com queda na concentração de albumina) ou quando outros fármacos que se ligam ao mesmo sítio de ligação são adicionados ou retirados
- quando há uma concentração de proteína de ligação altamente anormal no plasma; por exemplo, na hipoalbuminemia severa
- quando um estado patológico (p. ex. uremia) resulta no deslocamento do fármaco dos sítios de ligação.

A discussão acima descreve os fatores farmacocinéticos que governam a correlação entre dose e concentração de fármaco no plasma ou no local de ação e indica de que maneira estes podem variar entre os pacientes de forma a produzir uma fraca correlação entre a dose prescrita e a concentração de fármaco efetiva no local de ação. Em geral, quando o estado de equilíbrio é alcançado, as concentrações plasmáticas no indivíduo devem apresentar uma relação constante com a concentração no local de ação, a qual é governada pelos fatores de distribuição discutidos acima, mas este pode não ser o caso se o fornecimento de sangue para os tecidos-alvo estiver prejudicado (p. ex. no caso de tecidos pouco vascularizados ou de um tumor que se sobrepõe à sua fonte de sangue (fármacos citotóxicos) ou no caso de um local de infecção que não está bem irrigado (antibióticos)).

Fatores farmacodinâmicos

A farmacodinâmica é o estudo da relação entre a concentração do fármaco no local de ação e o efeito bioquímico e fisiológico. A resposta do receptor pode ser afetada pela presença de fármacos que competem pelo mesmo receptor, pelo estado funcional do receptor ou por fatores fisiopatológicos tais como hipocalcemia. A variabilidade interindividual na farmacodinâmica pode ser genética ou refletir o desenvolvimento de tolerância a fármacos após a exposição contínua. A alta variabilidade farmacodinâmica limita severamente a utilidade do monitoramento da concentração de fármacos, pois é provável que ela forneça uma fraca indicação da eficácia da terapia.

Quais fármacos devem ser monitorados?

A discussão anterior fornece uma base para determinar quais fármacos são bons candidatos para monitoramento terapêutico. Como explicado no início deste capítulo, o objetivo do MTF é a coleta de informações úteis que podem ser usadas para modificar o tratamento. Por essa razão, é geralmente inadequado determinar as concentrações de um fármaco quando existem bons indicadores clínicos do efeito do fármaco. Exemplos disso são a medição da pressão arterial durante a terapia anti-hipertensiva, a glicose em pacientes tratados com agentes hiperglicêmicos, estudos de coagulação em pacientes tratados com heparina ou varfarina e o colesterol em pacientes tratados com medicamentos para baixar o colesterol. Embora os dados de concentração plasmática para tais fármacos sejam valiosos durante o seu desenvolvimento para definir parâmetros farmacocinéticos e regimes de dosagem, em geral o MTF não é útil no monitoramento de rotina dos pacientes. Ele pode ter um papel limitado na detecção de baixa adesão do paciente ou baixa absorção do fármaco em alguns casos. No entanto, quando

não existem tais marcadores clínicos de efeito ou os sintomas de intoxicação podem ser confundidos com os da doença tratada, o monitoramento da concentração pode ter um papel vital.

O monitoramento terapêutico de fármacos é útil apenas para fármacos que apresentam uma fraca correlação entre a dose e o efeito clínico (alta variabilidade farmacocinética). É claro que, se a dose por si só for um bom indicador do efeito farmacológico, a determinação da concentração de fármaco no plasma tem pouco a contribuir.

Contudo, a utilidade clínica do MTF exige uma boa correlação entre a concentração plasmática e o efeito clínico. Para que as determinações da concentração de fármaco sejam úteis na modificação do tratamento, elas devem estar estreitamente relacionadas com o efeito do fármaco ou com sua toxicidade (ou ambos). Isto permite definir uma “janela” terapêutica eficaz – o intervalo de concentrações entre a concentração mínima eficaz e a concentração na qual os efeitos tóxicos começam a surgir – e permite titular a dose de forma a obter concentrações dentro dessa janela. A demonstração de uma clara relação entre concentração e efeito requer baixa variabilidade farmacodinâmica entre indivíduos (ver anteriormente), a ausência de metabólitos ativos que contribuem para o efeito biológico, mas que não são detectados no sistema de análise, e (geralmente) um modo de ação reversível no sítio do receptor. A interação reversível com o receptor é necessária para que a intensidade e a duração da resposta ao fármaco sejam temporalmente correlacionadas com a concentração de fármaco no receptor.

Muitos fármacos produzem metabólitos ativos e alguns fármacos são efetivamente definidos como pró-fármacos, isto é, o composto original tem zero ou mínima atividade e a atividade farmacológica reside em um produto da transformação metabólica. Por exemplo, o micofenolato de mofetila é metabolizado a micofenolato imunossupressor ativo. Claramente, não é possível obter informações úteis a partir de determinações da concentração se uma porção substancial do efeito do fármaco é fornecida por um metabólito que não é medido e cuja concentração não se relaciona claramente com o composto precursor. Em alguns casos (p. ex. amitriptilina/nortriptilina), as concentrações de fármaco e metabólito podem ser medidas e são somadas para indicar o efeito combinado, mas, com isso, supõe-se que o fármaco e o metabólito são igualmente ativos. Em outros casos (p. ex. carbamazepina e 10,11-epóxido-carbamazepina), o metabólito ativo é analisado e reportado separadamente.

O monitoramento terapêutico de fármacos tem maior valor para os fármacos que apresentam uma janela terapêutica estreita. O índice terapêutico (razão terapêutica, razão tóxico-terapêutica) de um fármaco indica a margem entre a dose terapêutica e a dose tóxica – quanto maior, melhor. Para a maioria dos pacientes (exceto aqueles que são hipersensíveis), a penicilina apresenta uma razão terapêutica muito alta e é segura para uso em doses muito mais elevadas do que aquelas exigidas para tratar o paciente, sem a obrigação de verificar a concentração atingida. No entanto, para outros fármacos (p. ex., imunossupressores, anticoagulantes, antibióticos aminoglicosídeos e glicosídeos cardiotônicos), a margem entre a dose desejável e a dose tóxica é muito pequena, tornando essencial alguma forma de monitoramento para atingir a eficácia máxima com o mínimo de toxicidade.

Os critérios que tornam o MTF clinicamente útil estão resumidos no [Quadro 39.1](#).

QUADRO 39.1

Critérios para o MTF clinicamente útil

- Ausência de bons marcadores clínicos de efeito do fármaco
- Baixa correlação entre a dose e o efeito clínico (alta variabilidade farmacocinética)
- Boa correlação entre a concentração de fármaco no plasma e o efeito clínico (baixa variabilidade farmacológica, nenhum metabólito ativo)
- Intervalo de concentração estreito entre os efeitos terapêutico e tóxico

A lista de fármacos para os quais o MTF comprovou seu valor é relativamente pequena ([Quadro 39.2](#)). A fenitoína e o lítio são, talvez, os melhores e os primeiros exemplos de fármacos que satisfizeram todos os critérios mencionados anteriormente e para os quais o MTF é essencial. Os antibióticos aminoglicosídeos, principalmente a gentamicina e a tobramicina, beneficiam-se igualmente de todos os aspectos. Muitos outros fármacos frequentemente monitorados não satisfazem completamente um ou mais critérios, o que reduz, portanto, a eficácia do MTF como um auxílio para o gerenciamento. A prova de quanto o monitoramento é útil para muitos fármacos se baseia mais na experiência prática do que em estudos bem desenhados. No entanto, para agentes mais recentes como os imunossupressores e os fármacos antirretrovirais, há boas evidências que suportam os benefícios do MTF na melhora dos resultados clínicos. (Mais informações são fornecidas em *Fármacos individuais*, a seguir).

QUADRO 39.2

Fármacos para os quais há uma indicação clara para a mensuração

- Antibióticos aminoglicosídeos (p.ex., gentamicina, tobramicina)
- Carbamazepina
- Ciclosporina
- Digoxina

- Lamotrigina
- Lítio
- Metotrexato
- Fenitoína
- Sirolimo
- Tacrolimo
- Teofilina

Fármacos cuja mensuração pode ser útil em algumas circunstâncias, mas não é praticada normalmente

- Amiodarona
- Fármacos antirretrovirais (inibidores da protease, NNRTIs)
- β -bloqueadores
- Cafeína
- Cloranfenicol
- Clozapina
- Disopiramida
- Flecaínida
- Flucitosina
- Metadona
- Morfina
- Ácido micofenólico
- Olanzapina
- Fenobarbital
- Procainamida (e N-acetil-procainamida)
- Teicoplanina
- Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina/nortriptilina, imipramina/desipramina, dotiepina)
- Valproato
- Vancomicina

USO DO MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS

Após definir a estreita faixa de fármacos para os quais o MTF pode fornecer informações úteis, não se deve presumir que o MTF é necessário para todos os pacientes que recebem esses medicamentos em todas as visitas. Para que o MTF seja utilizado para o máximo benefício dos pacientes e com ótima relação custo-eficácia, seis critérios importantes devem ser satisfeitos cada vez que uma amostra é coletada. Eles foram resumidos no [Quadro 39.3](#) e serão agora discutidos brevemente.

QUADRO 39.3

Crítérios para o monitoramento eficaz do fármaco

- Pergunta clínica adequada
- Informações precisas ao paciente
- Amostra adequada
- Análise precisa
- Interpretação clínica relevante
- Ações efetivas tomadas

Perguntas clínicas adequadas

O primeiro passo essencial para usar qualquer teste laboratorial de maneira eficaz é saber claramente logo no início qual pergunta está sendo feita. Isto é particularmente verdadeiro para os pedidos de MTF, pois muito tempo, dinheiro e esforço são desperdiçados em solicitações onde a indicação de análise não foi claramente definida. Se a pergunta é incerta, a resposta tem grande possibilidade de ser inútil.

As duas principais razões para monitorar fármacos no sangue são garantir um tratamento eficaz e evitar a toxicidade. A eficácia de uma terapia exige que uma quantidade suficiente de fármaco atinja o receptor do fármaco para produzir a resposta desejada (que pode aparecer tardiamente). Quando um medicamento é prescrito e o efeito desejado não é alcançado, isto pode ou não ser devido a uma dosagem insuficiente, já que podem existir outras razões (idiossincrasias individuais, interações medicamentosas, etc.) para a falta de efeito. Indivíduos nos extremos de idade – os recém-nascidos e as pessoas muito idosas – têm processos metabólicos que os tornam suscetíveis de forma diferente, até mesmo para doses ajustadas ao peso. Por exemplo, em recém-nascidos, o metabolismo da teofilina é qualitativa e quantitativamente distinto daquele em crianças mais velhas. Em pessoas muito idosas, pode haver alterações consideráveis na absorção e também na depuração renal. As interações medicamentosas também podem produzir efeitos clínicos reduzidos para determinada dose.

Em pacientes em terapias de longo prazo, uma vez que a concentração de equilíbrio que produz um efeito clínico satisfatório é obtida, ela pode ser documentada como uma linha basal de eficácia para o paciente individual. Se as

circunstâncias se alterarem posteriormente, as mudanças na resposta poderão ser relacionadas com a dose e a concentração plasmática do fármaco. Isso é particularmente importante para fármacos psicotrópicos. As concentrações “basais” podem, contudo, mudar ao longo do tempo, conforme se desenvolvem os processos patológicos, ou gradualmente, com o aumento da idade ou as alterações no metabolismo do fármaco.

Evitar a intoxicação iatrogênica é provavelmente o caso mais urgente para a prática do MTF. O objetivo é garantir que as concentrações do fármaco (ou do metabólito) não sejam tão elevadas a ponto de produzir sintomas/sinais de toxicidade. Como o índice terapêutico estreito é um pré-requisito para os fármacos adequados para o MTF, é inevitável que a toxicidade ocorra em uma pequena proporção de pacientes, mesmo que todos os cuidados sejam exercidos. A toxicidade nunca pode ser diagnosticada apenas a partir da concentração plasmática do fármaco e deve ser sempre considerada em conjunto com as circunstâncias clínicas, já que alguns pacientes irão apresentar toxicidade com concentrações que estão dentro do intervalo terapêutico geralmente aceito e os outros irão tolerar concentrações fora do intervalo, com poucos ou nenhum efeito nocivo. A vantagem de um monitoramento regular é que essas circunstâncias podem ser registradas e o intervalo pode ser ajustado de acordo para este indivíduo.

Existem dois fatores principais que podem levar a concentrações inadequadamente elevadas de fármaco no plasma. O primeiro é um regime de doses inadequado devido a um único erro grosseiro ou (mais frequentemente) devido ao acúmulo gradual de fármaco na concentração plasmática, seja porque a dose é um pouco alta demais para o indivíduo, seja por causa do desenvolvimento de insuficiência hepática ou renal.

O segundo fator que leva à intoxicação são as interações farmacocinéticas. Os pacientes são frequentemente tratados com mais de um fármaco, que podem interferir nas ações uns dos outros de diversas maneiras, por exemplo:

- deslocando dos sítios de ligação às proteínas
- competindo pelo metabolismo hepático
- induzindo sistemas de metabolização hepática
- competindo por mecanismos excretores renais.

Exemplos das interações farmacológicas mais comuns envolvendo fármacos medidos para fins de MTF são apresentados na [Tabela 39.1](#). Existem, no entanto, diversos outros exemplos e o analista confrontado com uma resposta anormal ou com uma concentração plasmática inadequada deve investigar a história completa do fármaco para auxiliar a determinar a explicação. Esta história deve incluir um questionamento específico sobre o uso de terapias alternativas, uma vez que muitos remédios à base de ervas e outros medicamentos não farmacêuticos (que podem não ser imediatamente mencionados pelos pacientes) podem ter efeitos significativos sobre as concentrações de fármacos devido à indução de enzimas metabolizadoras de fármacos. A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), uma erva perene com flores amarelas brilhantes, é um exemplo. Foi demonstrado que ela induz as enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2B6, metabolizadoras de fármacos, e, conseqüentemente, reduz as concentrações de equilíbrio de muitos fármacos.

TABELA 39.1 Interações medicamentosas comuns encontradas no monitoramento terapêutico de fármacos

Efector	Fármaco(s) afetado(s) (exemplos)
Interações devidas à indução do metabolismo	
Fenitoína	Fenitoína, fenobarbital, digoxina
Fenobarbital	Fenobarbital, fenitoína, prednisolona, varfarina, digoxina
Rifampicina	Cortisona, digoxina, metadona, quinidina, teofilina
Erva-de-são-joão	Ciclosporina, tacrolimo, digoxina, teofilina, antirretrovirais
Interações devidas à inibição do metabolismo	
Cloranfenicol	Fenitoína, tolbutamida
Cimetidina	Diazepam, fenitoína, teofilina, varfarina
Etanol	Diazepam
Eritromicina	Teofilina
Isoniazida	Carbamazepina, fenitoína
Anticoncepcionais orais	Teofilina
Quinidina	Digoxina
Valproato	Fenobarbital
Interações devidas aos efeitos na excreção	
Cimetidina, ranitidina	Procaïnâmica
Verapamil	Digoxina
Amiodarona	Digoxina
Espironolactona	Digoxina
Quinidina	Digoxina

Interações devidas ao deslocamento da ligação proteica

Valproato	Fenitoína
Salicilato	Varfarina, sulfonilureias, metotrexato

Interações devidas à absorção acentuada

Eritromicina	Digoxina
--------------	----------

O monitoramento terapêutico é particularmente útil na confirmação da intoxicação quando tanto a subdosagem quanto a sobredosagem do fármaco em questão dão origem a um quadro clínico semelhante, por exemplo, arritmias com a digoxina ou convulsões com a fenitoína, e quando as altas concentrações de um fármaco dão origem a uma toxicidade retardada, por exemplo, altas concentrações de aminoglicosídeos, que podem dar origem a ototoxicidade irreversível se uma ação imediata não for tomada.

Quando se sabe que um paciente está sofrendo de toxicidade e que a concentração plasmática do fármaco é elevada, o monitoramento é muitas vezes necessário para acompanhar a queda da concentração após a interrupção do tratamento. Por exemplo, em casos de sobredosagem de anticonvulsivantes, é importante que o médico clínico saiba quando é provável que a(s) concentração(ões) do fármaco atinjam o nível terapêutico, já que a reposição da terapia será necessária para prevenir convulsões.

Outras justificativas importantes para o monitoramento terapêutico incluem orientar o ajuste de doses em situações clínicas nas quais a farmacocinética muda rapidamente (p. ex. em recém-nascidos, crianças ou pacientes nos quais a função hepática ou renal está mudando) e definir os parâmetros farmacocinéticos e as relações entre concentração e efeito para os novos fármacos.

O uso do MTF para avaliar a adesão (cumprimento) é, de certo modo, controverso. Claramente, a avaliação da adesão poderia fornecer uma justificativa para monitorar todos os fármacos da farmacopeia, a um custo enorme e por pouco benefício clínico. Além disso, a aplicação do MTF nesta situação não é simples. Em geral, um paciente com uma concentração muito baixa ou indetectável de fármaco é assumido como não aderente, mas a situação é muito menos clara quando uma concentração que é apenas ligeiramente baixa (com base em dados populacionais) é encontrada. O paciente é não aderente ou existem outros fatores (como a má absorção, indução de metabolismo ou ligação a proteínas alterada) que levam à baixa concentração? Muitos danos podem ser causados nessas situações por pressupostos da baixa adesão ao tratamento. A adesão pode ser avaliada de outras formas, pela contagem de comprimidos, supervisão da medicação no hospital ou pelo uso de perguntas cuidadosamente formuladas e desprovidas de juízos de valor, por exemplo, “quantas vezes você já se esqueceu de tomar os comprimidos?”. É mais provável que abordagens como essas sejam mais eficazes do que o MTF em detectar e evitar a baixa adesão ao tratamento, embora o MTF possa ser importante para pacientes com baixo controle dos sintomas, que negam a baixa adesão apesar do questionamento cuidadoso e do reforço intervencionista.

Informação precisa sobre o paciente

A correta interpretação dos dados de MTF depende da obtenção de algumas informações básicas sobre o paciente e sobre sua história farmacológica recente. A importância dessa exigência levou muitos laboratórios a elaborar formulários de solicitação específicos para o MTF. Esses agora estão sendo substituídos por sistemas de solicitação informatizados que permitem a coleta de elementos de informação essenciais no momento de fazer o pedido, embora ainda seja importante manter a interface de solicitação acessível e não muito complexa. Um desenho inteligente do sistema é necessário. Os requisitos de informação básica para as solicitações de MTF foram resumidos na [Tabela 39.2](#).

TABELA 39.2 Informações necessárias para solicitações de MTF

	Essenciais	Desejáveis
Paciente	Nome Idade Sexo Número de identificação do hospital /sistema de saúde Detalhes patológicos/clínicos	Peso Função renal/ hepática
Problema	Razão para a solicitação (p. ex., baixa resposta, toxicidade)	
Terapia	Fármaco de interesse dose formulação e via de administração duração da terapia data/hora da última administração	Outros fármacos – listar todos

Amostra adequada

A grande maioria das aplicações do MTF exige uma amostra de sangue. Em geral, soro ou plasma podem ser utilizados, mas para alguns fármacos que estão concentrados no interior das hemácias, por exemplo, a ciclosporina, é preferível usar o sangue total, já que as concentrações são mais elevadas e os efeitos de partição são evitados. A literatura é insuficiente no que diz respeito a diferenciar amostras de soro e de plasma e uma seleção cuidadosa de tubos de amostra é necessária para evitar interferências de anticoagulantes, plastificantes, géis de separação, etc., seja no sistema de análise, seja devido à absorção da amostra do fármaco no gel ou no tubo, o que reduz a quantidade disponível para análise. Em caso de dúvida, o soro coletado em um tubo de vidro liso, sem aditivos, é geralmente mais seguro. A hemólise deve ser evitada, pois pode causar interferências *in vivo*, caso o fármaco esteja concentrado nos eritrócitos, ou interferências *in vitro*, em sistemas de imunoensaio. Para os medicamentos que se ligam minimamente às proteínas, não há necessidade de restrições sobre o uso de torniquetes; no entanto, a estase deve ser idealmente evitada para fármacos que são altamente ligados à albumina, como a fenitoína. Deve-se tomar cuidado para evitar a contaminação com anestésicos locais como a lidocaína, que são algumas vezes utilizados antes da venopunção. Quando uma terapia intravenosa é administrada, deve-se tomar cuidado para evitar coletar a amostra do membro no qual o fármaco está sendo infundido.

A urina não tem nenhum valor para o MTF quantitativo. A saliva pode proporcionar uma alternativa útil para evitar a punção venosa (especialmente em crianças) ou quando uma estimativa da concentração de fármaco livre (não ligado a proteínas) é necessária. A saliva é efetivamente um ultrafiltrado *in vivo* e as concentrações refletem as concentrações de fármaco livre no plasma muito bem para medicamentos que são essencialmente deionizados em pH fisiológico. O monitoramento salivar é inadequado para fármacos que são ativamente secretados na saliva (p. ex. lítio) e fármacos que são altamente ionizados em pH fisiológico (p. ex. ácido valproico, quinidina), uma vez que a relação entre as concentrações na saliva e no plasma torna-se imprevisível. A coleta cuidadosa da amostra é necessária e a boca deve ser cuidadosamente lavada com água antes da amostragem. O estímulo do fluxo salivar através do apetite (relacionado ao sabor) ou da mastigação (mastigando um elástico) é usado para aumentar o volume. As mucoproteínas na saliva tornam a amostra difícil de manusear e a centrifugação é geralmente necessária para remover os detritos celulares. Estes e outros problemas fizeram com que a análise de saliva não tenha sido amplamente adotada para o MTF de rotina.

Normalmente, é necessário que o paciente esteja no estado de equilíbrio na dose atual do fármaco, ou seja, que a absorção e a eliminação estejam em equilíbrio e que a concentração plasmática seja estável. Isto é verdade exceto quando uma suspeita de toxicidade está sendo investigada, quando é claramente inadequado atrasar a coleta da amostra até o momento em que o estado de equilíbrio seja alcançado. O tempo necessário para atingir a concentração de equilíbrio é determinado pela meia-vida do fármaco no plasma e a relação entre o número de meias-vidas decorridas desde o início do tratamento e o progresso até as concentrações de equilíbrio é mostrada na [Tabela 39.3](#).

TABELA 39.3 Porcentagem da concentração plasmática no estado de equilíbrio obtida vários momentos após iniciar/alterar o tratamento

Tempo (meias-vidas do fármaco)	% estado de equilíbrio
0,5	29
1	50
2	75
3	88
3,3	90
4	94
5	97
7	99

Afirma-se geralmente que cinco meias-vidas devem decorrer antes que as concentrações do platô sejam alcançadas, a menos que doses de ataque sejam empregadas, fazendo com que elas sejam atingidas muito mais rapidamente. Como mostrado na [Tabela 39.3](#), a concentração plasmática após 3,3 meias-vidas é de 90% da concentração no estado de equilíbrio previsto e este pode ser considerado como o tempo mínimo para a amostragem de rotina após iniciar um fármaco ou alterar a dose. Para fármacos de meia-vida longa (p. ex. digoxina ou fenobarbital), duas semanas ou mais podem ser necessárias até que o estado de equilíbrio seja atingido, principalmente se o fármaco for excretado por via renal e se a função renal for pobre.

Em recém-nascidos, o conceito de estado de equilíbrio é uma ideia teórica em vez de um objetivo atingível por conta do estado clínico em rápida alteração, do grau de hidratação e das exigências de dosagem. Por isso, há pouco valor em retardar as dosagens na esperança de atingir o estado de equilíbrio.

Outro requisito para muitos fármacos é que as amostras sejam colhidas no momento apropriado após a última dose. O tamanho das flutuações na concentração plasmática entre as administrações depende do intervalo entre as administrações e da

meia-vida do fármaco. A administração frequente de doses evita grandes picos e efeitos tóxicos transitórios, mas é pouco popular entre os pacientes, difícil de aderir e mais propensa a erros de medicação. A administração menos frequente de doses pode dar origem a grandes flutuações na concentração plasmática. Em certa medida, essas considerações opostas podem ser conciliadas com o uso de preparações de liberação prolongada.

Não existe um momento único ótimo para a coleta de amostras em relação à administração da dose. O mais reprodutível para a amostragem é imediatamente (menos de 30 min.) antes da administração da próxima dose (concentração de vale), quando as concentrações mais baixas no ciclo são obtidas. Este é o momento ideal para obter uma indicação da eficácia do fármaco e mostra menor variação entre amostras de pacientes em terapias crônicas. O uso das concentrações de pico e de vale para a detecção da toxicidade dos antibióticos aminoglicosídeos tornou-se menos relevante com o advento dos regimes de dose de uma vez por dia, mas, no caso da ciclosporina, a amostragem duas horas após a administração pode dar uma excelente estimativa da provável área sob a curva e tornou-se uma técnica comum e eficaz de MTF, embora a amostragem deste modo, no meio da fase de absorção/distribuição, exija uma padronização muito precisa do tempo de amostragem em relação à última dose. No caso da digoxina, as amostras não devem ser coletadas 6h após a administração da dose, já que o pico de absorção e distribuição da digoxina pode ser extremamente estreito e elevado (Fig. 39.3) e as concentrações séricas de digoxina durante este período não refletem as concentrações nos tecidos.

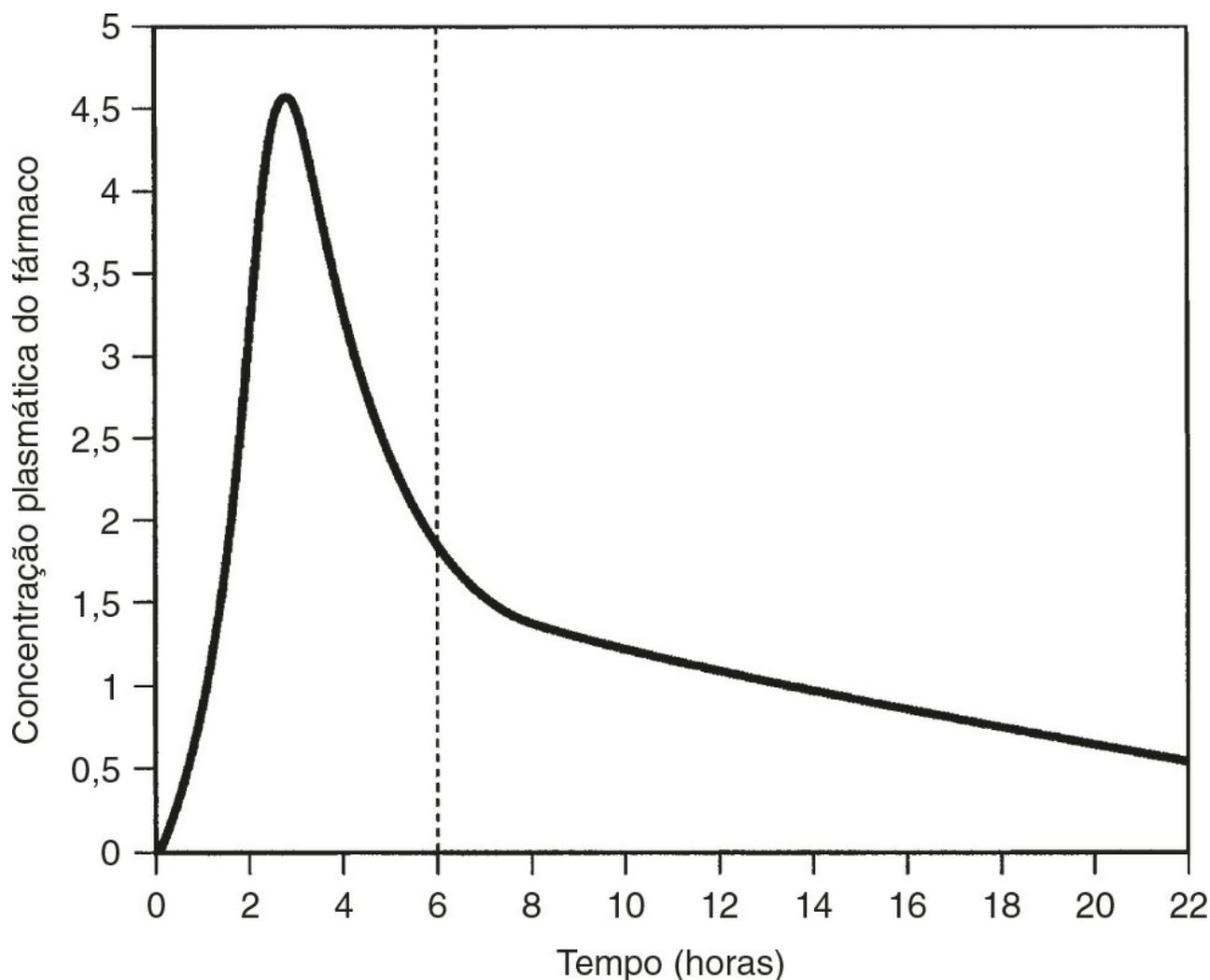


FIGURA 39.3 ■ Curva de concentração *versus* tempo para um paciente que recebeu digoxina oral. Observe o pico agudo e a concentração de platô relativamente estável após 6 h.

Detalhes adicionais sobre os tempos de amostragem ótimos para fármacos individuais são apresentados nas seções relevantes deste capítulo. Quando softwares são usados para otimizar parâmetros de farmacocinética e prever dosagens, torna-se extremamente importante que a administração das doses e a frequência de amostragem sejam conhecidas com precisão, pois grandes erros de estimativa podem resultar de dados imprecisos.

Análise precisa

O estabelecimento de uma correlação entre as concentrações plasmáticas de um fármaco e o efeito requer métodos analíticos precisos e confiáveis. A escolha entre os métodos é vasta, abrangendo imunoensaios (isotópicos e ópticos), cromatografia (por exemplo, cromatografia líquido-gasosa (GLC) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), cada vez mais com detectores espectrofotométricos de massa (MS)) e uma variedade de novas técnicas que envolvem química seca.

A seleção dos métodos analíticos mais adequados é muitas vezes desafiadora e a escolha depende da disponibilidade de pessoal, experiência e equipamentos, dos tamanhos de lotes antecipados, da variedade de fármacos a serem avaliados e do prazo de resposta necessário. Não há “solução ideal” para cada situação. Algumas orientações foram apresentadas na [Tabela 39.4](#). Os ensaios utilizados na rotina do MTF devem ser específicos, não mostrando interferências de compostos endógenos, metabólitos de fármacos ou de fontes exógenas e também devem aceitar amostras de pequenas dimensões (certamente menores que 1 mL de plasma/soro e idealmente de 10 a 100 µL).

TABELA 39.4 Guia para a escolha dos métodos para as análises de monitoramento terapêutico de fármaco

Objetivo para o qual é necessário	Método(s) mais apropriado(s)
Análises no local em clínicas	Dispositivos de imunoensaio no local do atendimento
Análises urgentes	Imunoensaio óptico
Análises de lote, um fármaco	Imunoensaios ópticos, HPLC, GC, HPLC/espectrometria de massas (MS)
Análises de lote, vários fármacos	HPLC, GC (os imunoensaios ópticos tornam-se não econômicos)
Análises únicas com padrões de metabólitos	HPLC/MS ou LC/MS

Para alguns fármacos, não há escolha de método.

A maioria dos métodos analíticos determina a concentração total do fármaco no plasma ou no soro. Como discutido anteriormente, às vezes é útil obter uma estimativa da concentração de fármaco livre (não ligado a proteínas). Os principais métodos para separar fármacos ligados e livres antes da quantificação por ensaios convencionais são a diálise de equilíbrio, a ultrafiltração e a centrifugação através de uma membrana de malha fina. Os últimos dois são técnicas que não utilizam o equilíbrio e são, portanto, muito mais rápidas do que a diálise de equilíbrio, que geralmente requer uma incubação de um dia para o outro. Muitas vezes, é difícil avaliar a fiabilidade de procedimentos diferentes, já que nenhum método único fornece estimativas consistentemente precisas da concentração de fármaco livre.

Interpretação clínica relevante

Nos aproximados 40 anos em que o MTF tem sido praticado rotineiramente, mostrou-se que disponibilizar as determinações da concentração de fármaco para os médicos clínicos não resulta por si só na melhoria dos cuidados clínicos. A melhora dos resultados depende da aplicação do resultado analítico em uma situação clínica específica com a experiência adequada.

Em particular, é importante compreender que os amplamente citados (e igualmente mal utilizados) “intervalos terapêuticos” de fármacos representam um guia de concentrações aproximadas que produzem uma resposta terapêutica na maioria dos pacientes, ao contrário de um conjunto de limites de concentração inflexíveis sobre os quais os regimes de doses devem se basear. Tem-se sugerido “intervalos-alvo” como melhor termo, que ao menos implica que estes intervalos são objetivos em vez de implicar que todas as concentrações no intervalo especificado são terapêuticas (e que todas as outras fora do intervalo não são). Muitos pacientes precisam de concentrações plasmáticas de fármacos acima do limite superior do intervalo-alvo para que o tratamento seja eficaz e essas concentrações não devem provocar a redução da dosagem instintiva. Os médicos especializados geralmente compreendem este fato, mas médicos não especialistas com frequência não e a equipe do laboratório ou os farmacêuticos têm um papel educativo essencial neste momento. Por outro lado, concentrações plasmáticas de fármaco abaixo do limite inferior do intervalo-alvo podem produzir uma resposta satisfatória em alguns pacientes e aumentos arbitrários de dose apenas irão aumentar a probabilidade de toxicidade, sem benefícios adicionais. Em um dos primeiros estudos sobre o MTF, Koch-Weser escreveu: “as decisões terapêuticas nunca devem se basear unicamente na concentração de fármaco no soro”. O princípio fundamental, muitas vezes repetido, mas ainda assim esquecido, é tratar o paciente e não a concentração do fármaco.

Ação efetiva

Como indicado anteriormente, concentrações de fármaco acima do intervalo-alvo não pressupõem invariavelmente uma redução de dose. Se o paciente não estiver apresentando sintomas, uma cuidadosa pesquisa de sinais de toxicidade deve ser conduzida. Se não houver nenhuma evidência de toxicidade, o paciente pode ficar melhor se não for feito nada, embora seja aconselhável manter para alguns fármacos (p. ex. fenitoína) um monitoramento contínuo para o desenvolvimento de efeitos indesejáveis a longo prazo. Do mesmo modo, concentrações de fármaco abaixo do intervalo-alvo em um paciente que está

bem e livre de sintomas não pressupõem necessariamente um aumento da dose, embora em alguns casos (p. ex. digoxina) elas possam fornecer evidências de que o fármaco não está sendo eficaz e que pode valer a pena tentar interrompê-lo sob supervisão médica.

Para a maioria dos fármacos, a relação entre a dose e a concentração plasmática no estado de equilíbrio é relativamente linear, sendo a principal exceção a fenitoína (ver mais adiante); deste modo, a administração do dobro da dose deve duplicar a concentração de fármaco no plasma. A dificuldade, portanto, está em determinar qual dose inicial deve ser utilizada, especialmente quando um efeito rápido, como a prevenção de arritmias cardíacas, é necessário. Em seguida, o objetivo é atingir uma concentração no estado de equilíbrio de maneira rápida, sem esperar cinco meias-vidas, principalmente no caso de fármacos com meias-vidas longas. Por esta razão, uma dose de “ataque” várias vezes superior à dose de manutenção diária é administrada e o estado de equilíbrio é efetivamente alcançado após duas meias-vidas (Fig. 39.4). O cálculo das doses necessárias para o ataque e a manutenção de uma concentração no estado de equilíbrio é relativamente simples e as equações relevantes são apresentadas no Anexo 39.1.

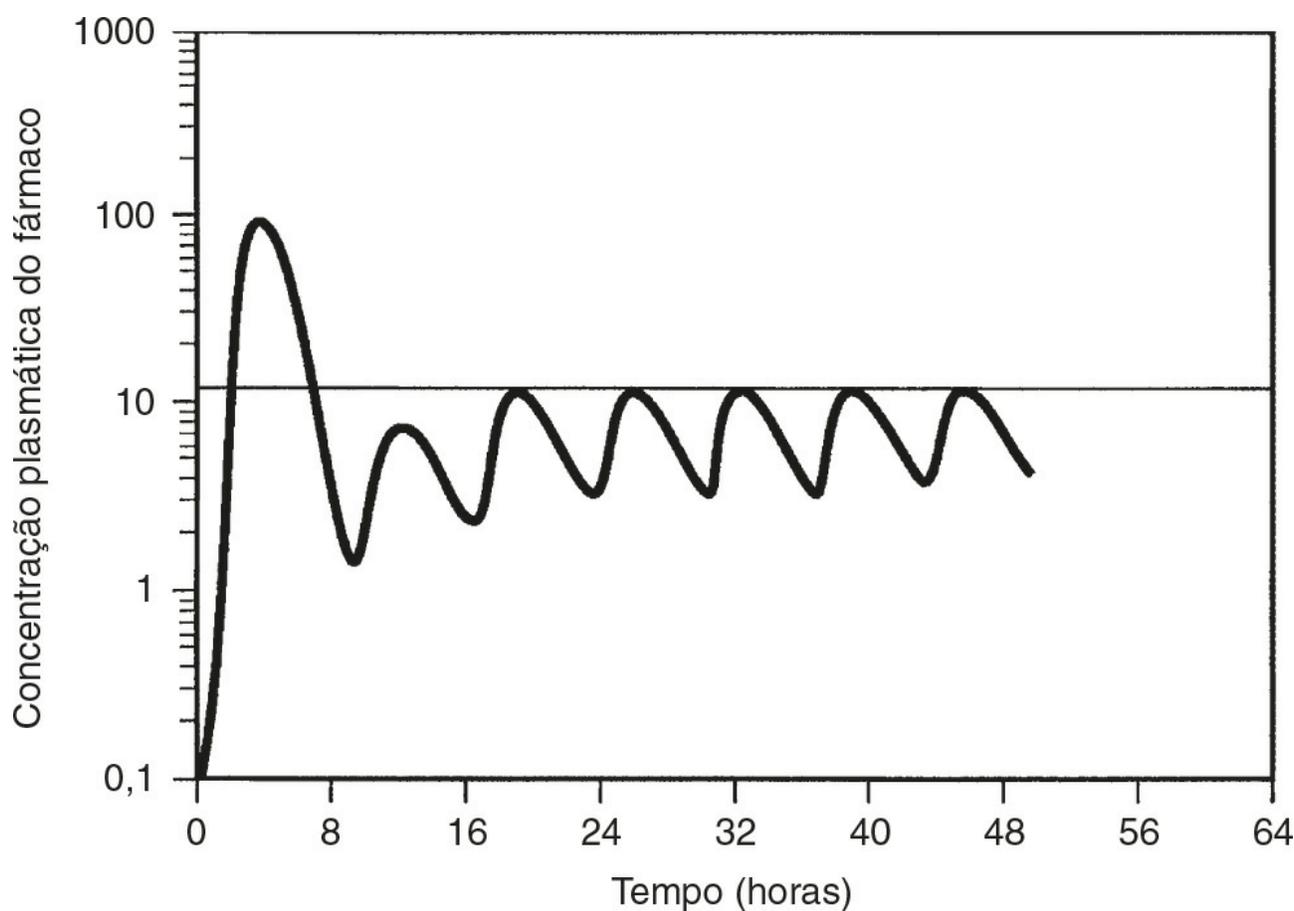


FIGURA 39.4 ■ O efeito de uma dose de ataque na velocidade de alcance da concentração de equilíbrio.

Na prática, a estimativa da dose pode ser abordada de duas maneiras principais. Ela pode ser estimada a partir de valores médios de parâmetros da população por meio das equações no Anexo 39.1 ou pela determinação de uma ou mais concentrações de fármaco nos momentos apropriados no indivíduo específico, permitindo o cálculo de parâmetros específicos para o paciente e, assim, a maior otimização da dosagem – uma otimização da dosagem assistida por MTF. Os detalhes estão além do escopo deste capítulo e textos especializados de farmacocinética (ver Leitura complementar) devem ser consultados. Vários nomogramas e pacotes de software estão disponíveis para a otimização da dosagem com base em dados de MTF e princípios Bayesianos. É extremamente importante garantir que os dados basais são precisos, por exemplo, certificando-se de que o horário em que o fármaco foi realmente tomado em relação ao tempo de amostragem é conhecido (em vez de quando ele supostamente deveria ter sido tomado).

PRESTAÇÃO DE UM SERVIÇO DE MONITORAMENTO TERAPÊUTICO

Os fundamentos básicos para um serviço de MTF eficaz são a disponibilidade de métodos analíticos adequados e de procedimentos de garantia de qualidade, conhecimentos especializados e a capacidade de produzir resultados em um intervalo de tempo clinicamente relevante.

Equipe

Um serviço de MTF exige analistas experientes que entendam a base dos procedimentos envolvidos e sejam competentes para se pronunciarem sobre a sensibilidade analítica e a especificidade dos métodos utilizados e manter padrões exigentes de exatidão, precisão e controle de documentos. Além disso, é essencial que o serviço tenha acesso ao aconselhamento clínico especializado de alguém que entenda os princípios de farmacocinética e terapêutica – um cientista de laboratório devidamente treinado, um farmacêutico ou um médico clínico especialista. O melhor serviço é geralmente obtido através de uma abordagem em equipe, na qual todos – farmacêuticos cientistas clínicos, técnicos e a equipe médica – desempenham um papel. Casos difíceis podem então ser discutidos antes de quaisquer amostras serem colhidas e pareceres podem ser emitidos sobre a necessidade do monitoramento da concentração e sobre o horário adequado das amostras necessárias. Após as análises, os resultados são avaliados por membros da equipe e as recomendações de ação apropriadas são levadas para o médico clínico.

No entanto, este grau ideal de envolvimento é impraticável em muitas situações hospitalares e ainda mais difícil em ambulatorios ou postos de saúde. Considerando-se que o formulário de solicitação contém a informação clínica necessária (ver anteriormente), a equipe do laboratório pode verificar esses detalhes no momento do recebimento da amostra e informar se a amostra ou o motivo da análise são apropriados. Uma vez que a análise é concluída, todos os resultados (ou apenas aqueles que estão fora dos limites definidos) podem ser avaliados por uma equipe especializada e comunicados ao médico solicitante com o adequado grau de urgência e com as recomendações de ação, quando apropriado.

Tempo para entrega

O tempo ideal para a entrega das análises do MTF exige que os resultados sejam fornecidos ao médico antes da dose seguinte do medicamento, a fim de que os ajustes possam ser feitos imediatamente. Isto não é possível em casos de regimes de dose de três ou quatro vezes por dia, mas, considerando que um serviço responsivo está disponível, os pacientes não devem ser expostos a regimes de doses inadequados por mais de 24h após a coleta da amostra.

Teste no local de atendimento

A realização de testes no local de atendimento é adequada em certas situações clínicas, dado que a disponibilidade da concentração plasmática de fármaco no momento da consulta permite que o clínico tome decisões imediatas sobre os ajustes de dose com base em dados objetivos. A economia do tempo do paciente e as melhorias no rendimento clínico mostraram compensar os custos adicionais da realização de testes locais em várias situações. Vários métodos estão disponíveis para testes de MTF no local do atendimento, mas eles precisam ser cuidadosamente avaliados para garantir que seu desempenho analítico seja adequado no contexto em que são usados.

Elaboração de relatórios

O relato de uma concentração plasmática por si só tem valor limitado para o médico que não está totalmente familiarizado com o MTF. Relatórios que contêm informações sobre o motivo do pedido, a dose e o tempo junto com os resultados e comentários interpretativos adequados são muito mais úteis. Todos os resultados urgentes devem ser reportados por telefone e o fato deve ser registrado. O fornecimento de relatórios cumulativos melhora a relação entre o laboratório e o médico e mostrou melhorar o atendimento ao paciente.

Unidades

Houve um debate considerável sobre as unidades apropriadas (massa ou mols) para reportar as medidas da concentração de fármaco. A maior parte da literatura toxicológica está em unidades de massa, mas as unidades molares têm vantagens teóricas por tornarem mais fácil igualar as concentrações de fármaco e metabólito. A uniformidade dos relatórios é importante por razões de segurança do paciente, pois a confusão sobre as unidades pode resultar em erros de interpretação perigosos. No Reino Unido, pelo menos, existe agora um consenso de que devem ser utilizadas as unidades de massa do SI e o litro como unidade de volume em todas as análises de fármacos terapêuticos, exceto em alguns casos específicos que sempre foram reportados em unidades molares (metotrexato, lítio, tiroxina e ferro).

Garantia de qualidade

Determinações das concentrações plasmáticas de fármaco podem ser utilizadas de forma eficaz apenas para diagnosticar toxicidade ou sub-dosagem e para monitorar o tratamento, no caso de essas determinações serem exatas e reprodutíveis. A

necessidade de procedimentos eficazes de controle de qualidade interno e de avaliação externa da qualidade para todos os métodos utilizados que produzem resultados é, portanto, tão grande quanto em outras áreas da bioquímica clínica. Os laboratórios analíticos devem ser acreditados com a norma ISO 15189.

Educação continuada

Um bom serviço de MTF fornece um ambiente para a educação de estagiários, não só de bioquímica, mas de farmácia clínica e farmacologia clínica. O envolvimento de docentes de outras disciplinas e sua exposição aos aspectos analíticos e de interpretação deve ser incentivada. A insistência sobre a apresentação de informação clínica completa e os comentários sobre a interpretação de casos corretamente documentados podem levar a melhorias consideráveis na eficácia do serviço.

MONITORAMENTO FARMACODINÂMICO, BIOMARCADORES E FARMACOGENÉTICA

O MTF clássico usa determinações da concentração de fármacos em fluidos corporais para orientar a otimização do tratamento e minimizar as consequências adversas. Nos últimos anos, outros métodos de orientação do tratamento medicamentoso foram introduzidos e, embora não se encaixem na definição estrita de MTF, merecem discussão, pois estão se tornando cada vez mais relevantes para o fornecimento de tratamentos medicamentosos eficazes.

O *monitoramento farmacodinâmico* é o estudo do efeito biológico de um fármaco em seu sítio alvo e foi aplicado nas áreas de terapia imunossupressora e da quimioterapia do câncer. Por exemplo, o efeito biológico dos imunossuppressores inibidores da calcineurina ciclosporina A e tacrolimus pode ser avaliado pela determinação direta da atividade da calcineurina fosfatase. A principal desvantagem do monitoramento farmacodinâmico surgida até hoje é que geralmente os ensaios envolvidos são significativamente mais complexos e demorados do que a determinação de um fármaco por meio de cromatografia ou imunoensaio.

Qualquer medição bioquímica que possa ser utilizada para determinar a eficácia, a extensão da toxicidade ou a farmacodinâmica individual de um agente terapêutico é chamada de *biomarcador terapêutico*. Até agora, a maioria desses marcadores foram marcadores de toxicidade e não de eficácia terapêutica (p. ex. N-acetilglucosaminidase urinária como índice de dano tubular causado por fármacos nefrotóxicos), mas existe cada vez mais interesse em biomarcadores que fornecem informações diretas sobre a eficácia dos fármacos, por exemplo, as concentrações nucleotídicas de 6-tioguanina em hemácias na avaliação da eficácia do medicamento tiopurina ou a determinação da atividade de inosina 5'-monofosfato desidrogenase (IMPDH) como um marcador do inibidor da IMFDH ácido micofenólico. O monitoramento de biomarcadores pode fornecer uma medição integrada de todas as espécies biologicamente ativas presentes (fármacos precursores e seus metabólitos), fazendo com que os intervalos terapêuticos possam ser definidos com maior precisão. Muitas vezes, o monitoramento de biomarcadores também está livre dos efeitos da matriz e da disposição do fármaco, que frequentemente complicam as determinações da concentração de fármacos.

Os *estudos farmacogenéticos* (estudos das influências genéticas sobre as respostas farmacológicas) têm ampla relevância clínica. As enzimas responsáveis pela metabolização de fármacos apresentam grande variação interindividual em termos de expressão de proteína ou atividade catalítica, resultando em diferenças quantitativas e qualitativas no metabolismo de fármacos entre indivíduos. Esta variação pode surgir de efeitos transientes na enzima, tal como inibição ou indução por outros fármacos ou metabólitos, ou pode resultar de mutações ou deleções específicas ao nível do gene. O polimorfismo farmacogenético é definido como a existência na população de dois ou mais alelos no mesmo locus que resultam em mais de um fenótipo relacionado ao efeito de um fármaco, o mais raro deles ocorrendo com uma frequência significativa (geralmente de 1%). O termo *farmacogenômica* é usado para descrever a variedade de influências genéticas no metabolismo de fármacos, bem como a aplicação desta informação na prática do desenho de medicamentos e dosagens para indivíduos específicos, de maneira a aumentar a sua segurança e/ou eficácia. Esta prática, muitas vezes referida como “Medicina Personalizada”, é uma das principais áreas de crescimento da medicina do século XXI.

A capacidade de um indivíduo de metabolizar um fármaco específico pode ser determinada pela administração de uma dose-teste de um fármaco ou de um composto relacionado e determinação dos metabólitos formados (fenotipagem), ou por análise genética específica (genotipagem). A informação obtida pode melhorar drasticamente a capacidade do médico de selecionar uma dose farmacológica adequada para as necessidades específicas de cada indivíduo. Por exemplo, muitas isoenzimas da superfamília do citocromo P450, responsável pela oxidação de fármacos, mostram polimorfismos genéticos que afetam a extensão do metabolismo do fármaco e produzem diferenças na resposta clínica. A isoforma CYP2D6 tem mais de 100 variantes alélicas e metaboliza cerca de um quarto de todos os fármacos usados na medicina, incluindo vários fármacos antiarrítmicos e psicoativos. A velocidade do metabolismo de uma dose-teste de debrisoquina ou dextrometorfano tem sido amplamente utilizada para a determinação do fenótipo da CYP2D6 e diferenciação dos fenótipos de metabolizador fraco

(MF), metabolizador extensivo (ME) e metabolizador ultraextensivo (MUE). Como alternativa, a análise genética pode ser usada para definir o genótipo da CYP2D6 e identificar os alelos associados ao fenótipo MF (dos quais os mais comuns são o CYP2D6*3, *4, *5 e *6). Uma vez determinado, o fenótipo pode ser utilizado para orientar a dosagem de qualquer fármaco da grande variedade que é metabolizada pela isoforma CYP2D6 e garantir que doses mais baixas são usadas para indivíduos de fenótipo MF, evitando a intoxicação. O fenótipo MF é encontrado em 7-10% dos caucasianos, mas com menor frequência em pessoas de origem asiática.

Os dados de farmacogenética têm muitas outras aplicações clínicas, incluindo a anticoagulação (polimorfismos da isoforma CYP2C9 e os genes *VKORC1* na avaliação da suscetibilidade à varfarina), oncologia/imunossupressão (polimorfismos da tiopurina metiltransferase e tratamento com azatioprina), psiquiatria (isoformas da CYP2D6 e a taxa de metabolismo de alguns antidepressivos), epilepsia, controle da dor e outras áreas. (Para uma discussão mais aprofundada sobre o tema, [Cap. 43.](#))

Integrando informações

A farmacogenética e os novos biomarcadores fornecem adjuntos inestimáveis para o monitoramento convencional da concentração de fármacos e prometem a habilidade de criar esquemas terapêuticos individualizados. No entanto, a integração das informações destas três vertentes é complexa e exigirá o aperfeiçoamento de softwares de apoio à decisão e estratégias eficazes para apresentar as informações em um formato acessível e compreensível para as pessoas envolvidas na prestação de cuidados. A determinação pré-tratamento do perfil farmacogenético irá permitir a identificação de indivíduos que apresentam uma probabilidade de serem particularmente suscetíveis ou resistentes a um regime proposto, permitindo a melhor seleção do fármaco e da dose inicial. No entanto, o efeito de fatores como a doença, a idade ou as interações medicamentosas significa que a farmacogenética nunca será capaz de contar a história inteira e a determinação das concentrações de fármacos, metabólitos ou outros biomarcadores ainda será necessária para completar o quadro e oferecer uma medicina verdadeiramente personalizada.

FÁRMACOS INDIVIDUAIS

Fármacos analgésicos/anti-inflamatórios

Aspirina (ácido acetilsalicílico)

A aspirina (ácido acetilsalicílico) é um fármaco amplamente disponível utilizado como um analgésico de autoprescrição e como profilático (em doses baixas) para a doença tromboembólica. É prescrita em doses relativamente elevadas para artropatias inflamatórias, uma vez que possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. A aspirina provoca erosões gástricas e, por esta razão, está disponível em diversas formulações distintas, destinadas a reduzir esse efeito secundário. Uma vez absorvida, a aspirina é rapidamente convertida em salicilato. O metabolismo do salicilato é complexo e variável e a sua excreção é altamente dependente da acidez urinária, portanto a ingestão concomitante de antiácidos pode levar a níveis plasmáticos mais baixos. O sintoma mais comum de toxicidade é o zumbido, que ocorre na maioria dos pacientes quando a concentração no plasma excede 400 mg/L (2,9 mmol/L). As concentrações plasmáticas de salicilato podem necessitar de monitoramento em uma minoria de pacientes para evitar a toxicidade. Quando usada como agente anti-inflamatório, as concentrações plasmáticas devem situar-se entre 150 e 300 mg/L (1,1 a 2,2 mmol/L), medidas imediatamente antes da administração da próxima dose. A meia-vida do salicilato varia amplamente entre 3 e 20h, dependendo da dose e duração do tratamento.

Valor de monitoramento: baixo.

Antiarrítmicos e glicosídeos cardiotônicos

Amiodarona

A amiodarona é utilizada no tratamento de arritmias não tratáveis. Ela pode ser administrada por via intravenosa ou por via oral. Ela liga-se fortemente aos tecidos e apresenta um volume muito grande de distribuição (cerca de 5000 L), que leva a uma meia-vida plasmática de aproximadamente 50 dias. Existe uma considerável variabilidade entre pacientes. As concentrações plasmáticas combinadas eficazes de amiodarona e do seu metabólito ativo, desetilamiodarona, estão na faixa entre 0,5 e 2,5 mg/L (0,7 a 3,7 µmol/L). A maioria dos pacientes não necessita de monitoramento da concentração, mas, em alguns pacientes, ela pode ser útil para diferenciar entre falha do tratamento, má adesão ou dosagem abaixo do ideal, enquanto, em outros, pode ajudar na confirmação de efeitos adversos relacionados à concentração.

Valor de monitoramento: moderado.

Digoxina e digitoxina

Os glicosídeos cardiotônicos digoxina e digitoxina aumentam a força de contração cardíaca e aumentam o débito cardíaco, sendo utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca. Também são úteis no tratamento de determinadas arritmias supraventriculares. A digitoxina é estrutural e funcionalmente similar à digoxina, mas é usada com menor frequência no Reino Unido.

A digoxina apresenta uma meia-vida longa (20 a 60 horas) e é normalmente administrada uma vez ao dia. A depuração ocorre principalmente através dos rins e a redução na taxa de filtração glomerular (TFG) pode levar à toxicidade. As concentrações plasmáticas eficazes são entre 0,5 e 2 g/L (0,6 a 2,6 nmol/L), sendo as concentrações na extremidade inferior desta faixa (0,5 a 1 mg/L; 0,6 a 1,3 nmol/L) recomendadas para o tratamento de insuficiência cardíaca. As amostras de sangue devem ser tomadas pelo menos 6 horas após a administração da dose para permitir tempo para a distribuição aos tecidos. A digoxina atua através da inibição da bomba de Na⁺, K⁺-ATPase nas membranas dos miócitos cardíacos. Estudos sobre os glóbulos vermelhos do sangue mostraram que pacientes em terapias de longo prazo são capazes de se adaptar através da produção adicional de atividade da bomba. Como resultado, a interpretação das concentrações plasmáticas é diferente dependendo do tempo de instituição do tratamento (recente ou de longo prazo). Não há nenhuma clara correlação entre as concentrações de digoxina e o efeito terapêutico, mas a toxicidade é um problema importante e tem maior probabilidade de ocorrer em concentrações plasmáticas acima de 2,3 µg/L (3 nmol/L). A toxicidade com qualquer concentração de digoxina é inversamente proporcional à concentração de potássio no plasma e, na presença de hipocalemia, a toxicidade pode ser observada em concentrações plasmáticas de digoxina tão baixas quanto 1,2 µg/L (1,5 nmol/L). A idade do paciente e a gravidade da doença cardíaca são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de toxicidade. Embora a apresentação mais comum da toxicidade à digoxina seja a bradicardia, outras arritmias cardíacas combinadas à patologia cardíaca subjacente podem dar origem a um quadro clínico confuso que pode ser esclarecido pela determinação das concentrações de digoxina. Um número significativo de pacientes morre com concentrações de digoxina maior que 2,3 mg/L. A possível contribuição da digoxina para a causa da morte não é sempre suspeita. Deve-se notar que, se o paciente for tratado com anticorpos antidigoxina para reverter a toxicidade (Cap. 40), determinações adicionais da concentração de digoxina através dos imunoenaios geralmente disponíveis não serão possíveis até que os anticorpos tenham sido depurados, o que pode demorar até uma semana.

Deve-se notar que, em alguns pacientes, principalmente recém-nascidos, existem substâncias interferentes semelhantes à digoxina (DLIS) no plasma que podem levar a resultados de concentrações de “digoxina” equivocadamente elevadas quando as medições são realizadas através de imunoenaios. Concentrações elevadas de DLIS são encontradas em pacientes com doenças em que o volume está expandido, como uremia, hipertensão essencial, doença hepática e pré-eclâmpsia, sugerindo que as DLIS possam ser um hormônio envolvido na natriurese. Valores equivocadamente baixos de digoxina devido à presença de DLIS também foram reportados. Os imunoenaios comercialmente disponíveis para a digoxina variam na sua especificidade para DLIS e na sua capacidade de diferenciar DLIS de digoxina exógena. A presença de DLIS deve ser considerada se as concentrações de digoxina estiverem inesperadamente elevadas.

Valor de monitoramento: moderado a elevado.

Disopiramida

A disopiramida é eficaz no controle de arritmias supraventriculares e ventriculares após o infarto do miocárdio. Seu uso é limitado por seus efeitos colaterais anticolinérgicos, que incluem boca seca, visão turva e dificuldade em urinar e ela é contraindicada no aumento de próstata. O monitoramento pode ser útil para garantir a eficácia e evitar a toxicidade, embora a variação na ligação a proteínas complique o quadro. O monitoramento da concentração disopiramida livre é recomendado, embora o ensaio nem sempre seja facilmente disponível. Os intervalos-alvo para valores de vale são entre 1,5 e 5 mg/L (4,4 a 14,7 µmol/L) para disopiramida total e 0,5 e 2 mg/L (1,5 a 5,9 µmol/L) para disopiramida livre.

Valor de monitoramento: moderado.

Flecainida

A flecainida é usada para controlar arritmias sintomáticas graves, taquicardia de reentrada juncional e fibrilação atrial paroxística. Ela é eliminada através dos rins (40 a 45%) e metabolizada no fígado, onde é substrato para a isoforma CYP2D6. A meia-vida é encurtada e as concentrações plasmáticas são mais baixas em metabolizadores extensivos. O intervalo-alvo habitual é entre 0,2 e 1 mg/L (0,5 a 2,4 µmol/L) e a maioria dos pacientes respondem na metade inferior do intervalo.

Valor de monitoramento: moderado.

Procainamida

A procainamida é usada para controlar arritmias ventriculares após infarto do miocárdio e taquicardia atrial. Ela é metabolizada no fígado a N-acetilprocainamida (NAPA), que também é ativa, embora um pouco menos potente. A taxa de acetilação da procainamida para NAPA é determinada geneticamente com uma distribuição bimodal e os pacientes são classificados como acetiladores lentos ou rápidos. A procainamida tem uma meia-vida relativamente curta (2 a 5,5 h) e é rapidamente depurada. A N-acetilprocainamida tem uma meia-vida mais longa (6 a 12 h) que o fármaco precursor e o acúmulo de concentrações tóxicas do metabólito pode resultar em insuficiência renal. O monitoramento da procainamida deve, portanto, incluir a quantificação da procainamida e da NAPA. Amostras de vale são preferíveis. As concentrações de procainamida devem situar-se entre 4 e 10 mg/L (17 a 42 µmol/L). As concentrações de procainamida e NAPA somadas não devem exceder 30 mg/L (100 µmol/L).

Valor de monitoramento: moderado.

Anticonvulsivantes (antiepilépticos)

Carbamazepina / oxcarbazepina

A carbamazepina é o fármaco de escolha para o tratamento de convulsões focais simples e complexas e crises tônico-clônicas generalizadas. Também é utilizada como profilaxia para a desordem afetiva bipolar e mania, para o alívio da dor e na neuralgia trigeminal. O metabolismo é principalmente por oxidação hepática. O principal metabólito, o 10,11-epóxido, está ativo, mas é raramente medido na rotina, o que complica a interpretação das concentrações plasmáticas de carbamazepina. A melhor informação disponível sugere que a carbamazepina, quando prescrita isoladamente, é eficaz em concentrações plasmáticas entre 4 e 12 mg/L (17 a 50 µmol/L). Nistagmo, ataxia e sonolência podem ocorrer em concentrações acima de 12 mg/L e uma intoxicação mais grave, em concentrações maiores que 15 mg/L (60 µmol/L). A ligação a proteínas é variável e as concentrações de fármaco na saliva foram estudadas, mas não provaram ser amplamente úteis. Uma erupção eritematosa problemática ocorre em cerca de 4% dos pacientes e outros efeitos colaterais crônicos que incluem problemas hepáticos e hematológicos podem ocorrer, embora não estejam relacionados com a dose administrada. A carbamazepina induz seu próprio metabolismo e o tratamento precisa ser iniciado a uma dose baixa e aumentado lentamente ao longo de semanas. A relação imprevisível entre a dose e concentração, o índice terapêutico estreito e a presença de várias interações medicamentosas que alteram a farmacocinética sustentam a necessidade do monitoramento terapêutico de fármacos até que um tratamento estável seja estabelecido.

A oxcarbazepina também é indicada para as mesmas condições que a carbamazepina. É efetivamente um pró-fármaco da 10-hidroxicarbazepina, que está ativa. O papel do monitoramento terapêutico não foi estabelecido.

Valor de monitoramento: alto (carbamazepina); baixo (oxcarbazepina).

Etossuximida

A etossuximida é utilizada no tratamento de crises de ausência e é administrada uma vez por dia, pois tem uma meia-vida longa. Na maioria dos pacientes, o tratamento pode ser otimizado com base na resposta clínica e nos controles por EEG. A intoxicação é facilmente identificável clinicamente como anorexia, náuseas, vômitos e tonturas. Assim, não há necessidade real de determinar as concentrações plasmáticas, exceto no caso de pacientes recebendo terapias múltiplas, para decidir qual medicamento é responsável pelos sintomas de toxicidade. O intervalo terapêutico geralmente considerado é entre 40 e 100 mg/L (280 a 710 µmol/L) com a toxicidade provável em concentrações maiores que 150 mg/L (1060 µmol/L).

Valor de monitoramento: baixo a moderado.

Fenobarbital/primidona

O fenobarbital é um fármaco anticonvulsivante em seu próprio direito e também o metabólito ativo da primidona. Ele é eficaz, mas pode ser sedativo em adultos e causar distúrbios comportamentais em crianças e, portanto, não é um fármaco recomendado para tratamentos de primeira ou de segunda linha. O fenobarbital tem uma meia-vida relativamente longa e é eliminado pelas vias renais e hepáticas. Existe uma grande variação interindividual no uso e, por esta razão, não há limites terapêuticos bem definidos para as concentrações plasmáticas de fenobarbital. A maioria dos pacientes bem controlados apresenta concentrações plasmáticas entre 10 e 40 mg/L (40 a 160 µmol/L), embora alguns indivíduos possam precisar de concentrações muito mais elevadas devido ao desenvolvimento de tolerância. Os sintomas tóxicos associados a dosagens

inadequadamente altas variam do aumento de sonolência ao coma. O tratamento com primidona pode ser monitorado pela concentração de fenobarbital, se necessário.

Valor de monitoramento: moderado (fenobarbital); baixo (primidona).

Fenitoína

A fenitoína ainda é amplamente utilizada e é eficaz no tratamento de crises tônico-clônicas e focais, mas já não é um fármaco de primeira ou segunda linha no tratamento de epilepsia. Ela é bem absorvida, tem uma meia-vida de eliminação longa e é eliminada principalmente por oxidação no fígado. A sua remoção enzimática é, no entanto, saturável e a concentração na qual isto ocorre varia entre indivíduos. Uma vez que ocorre a saturação, existe um aumento exponencial (ordem zero) na concentração plasmática (Fig. 39.5); a saturação pode ocorrer dentro do intervalo terapêutico, de modo que pequenos aumentos na dose podem resultar em grandes aumentos na concentração plasmática e em uma intoxicação grave. Além disso, a fenitoína induz o seu próprio metabolismo, levando ao aumento da eliminação e a menores concentrações plasmáticas após algumas semanas. A interação com outros fármacos, especialmente o valproato, também pode levar a alterações na eliminação. O fármaco apresenta alta ligação às proteínas e, em uma dada concentração plasmática total de fármaco, quanto menor a concentração plasmática de proteínas, maior será a concentração de fármaco livre (eficaz). A imprevisível relação entre dose e concentração plasmática, o índice terapêutico estreito e as muitas interações medicamentosas clinicamente significativas significam que o monitoramento é essencial para o uso seguro e eficaz do medicamento. O intervalo-alvo habitual é entre 5 e 20 mg/L (20 a 80 $\mu\text{mol/L}$), mas concentrações mais altas podem ser necessárias na epilepsia grave. A neurotoxicidade (nistagmo, disartria, ataxia) é geralmente dependente da concentração, apesar de sinais de toxicidade crônica, como hiperplasia gengival, por exemplo, não serem tão claramente ligados à concentração.

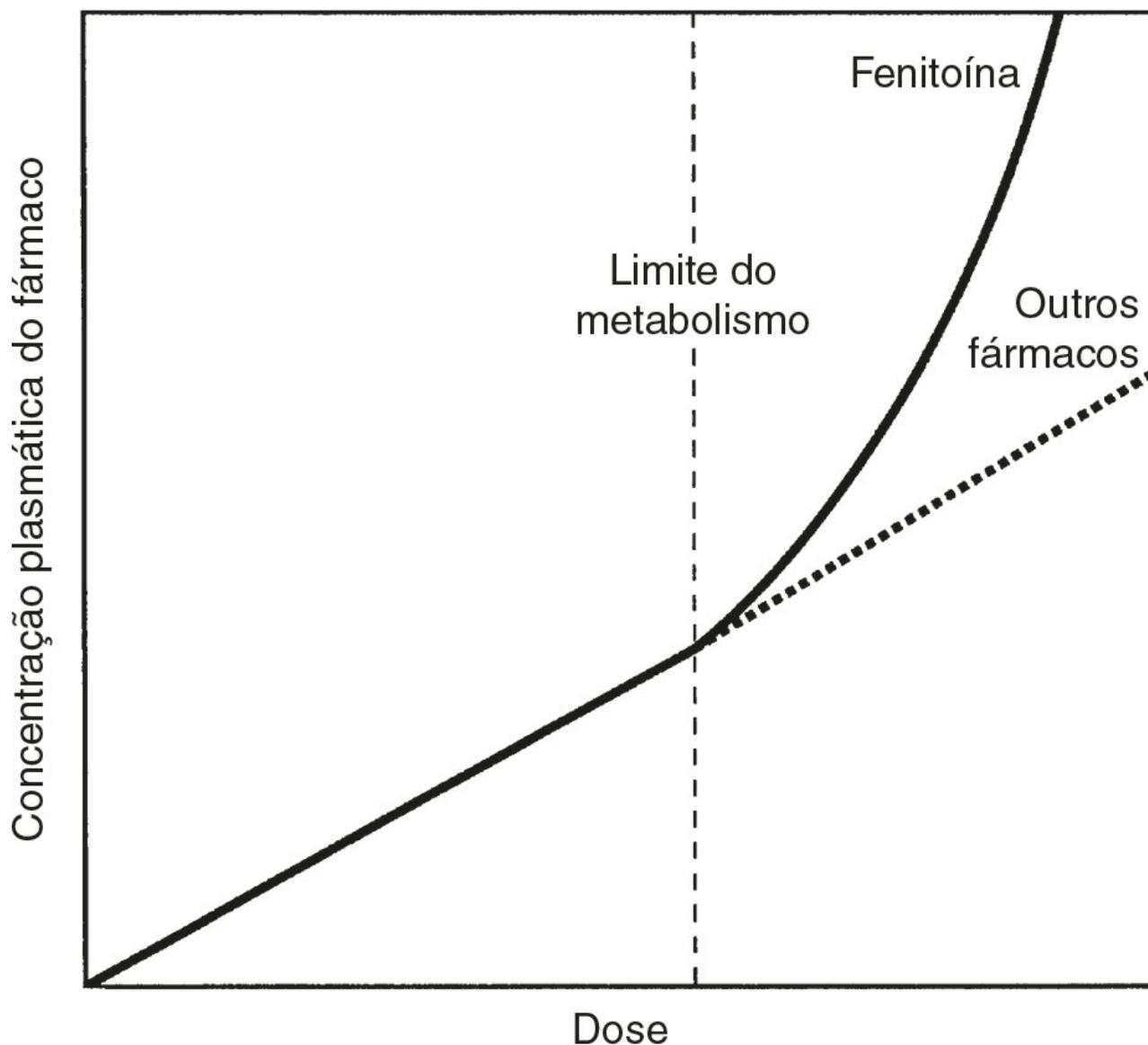


FIGURA 39.5 ■ A relação entre a dose e a concentração plasmática de fenitoína em comparação com a maioria dos outros fármacos (linha pontilhada). O ponto onde o metabolismo hepático encontra-se saturado (no qual ocorre a divergência) é específico para o indivíduo.

Valor de monitoramento: alto.

Valproato

O valproato de sódio é um fármaco popular porque não causa sonolência ou os efeitos adversos do SNC associados a outros anticonvulsivantes, embora ele carregue um maior risco de malformação congênita e deva ser usado com precaução em mulheres em idade fértil. Ele é recomendado como fármaco de primeira linha de tratamento na maioria dos tipos de epilepsia e é amplamente usado em crianças. Ele é também usado no tratamento da doença bipolar. No entanto, não existe uma relação bem documentada entre a concentração de valproato no plasma e o alívio de convulsões; de fato, as crises parecem se ausentar por algum tempo após a administração de valproato, quando as concentrações plasmáticas estão baixas demais para serem determinadas. Vários casos de dano hepatocelular grave, alguns fatais, foram relatados em pacientes recebendo valproato isoladamente. Estes parecem ser idiossincráticos e não estão relacionados com a concentração plasmática. Portanto, não há razão para determinar o valproato no plasma a fim de evitar a hepatotoxicidade; no entanto, onde o risco de danos hepáticos é alto, por exemplo, em crianças pequenas ou naquelas com desordens de convulsão associadas a desordens metabólicas ou degenerativas, distúrbios de aprendizagem ou doença orgânica do cérebro, as medições das enzimas hepáticas da linha de base e de acompanhamento são indicadas.

O valproato apresenta elevada ligação às proteínas (90 a 95%) e, quando administrado em conjunto com outros medicamentos anticonvulsivantes, por exemplo, a fenitoína, pode dar origem a um aumento (transiente) na concentração de fenitoína livre. Pode haver, em certas ocasiões, alguma importância em fazer a análise do valproato a fim de ajustar o tratamento com fenitoína ou carbamazepina ou manejar esquemas terapêuticos complexos, mas a grande maioria das determinações de valproato representa um consumo desnecessário de recursos.

Valor de monitoramento: baixo.

Anticonvulsivantes mais recentes

Existe hoje em dia uma infinidade de fármacos antiepilépticos novos, como o clobazam, o clonazepam, o felbamato, a gabapentina, a lamotrigina, o levetiracetam, o piracetam, a retigabina, a rufinamida, o topiramato, a vigabatrina e a zonisamida. Dados sobre as relações entre concentração e efeito são limitados e o MTF não é amplamente utilizado fora dos centros especializados, já que não há intervalos-alvo aceitos e a maioria tem um largo intervalo terapêutico, com sobreposição de concentrações tóxicas e ineficazes. Intervalos-alvo indicativos estão disponíveis na literatura (ver Leitura complementar). O monitoramento de rotina não pode ser recomendado no momento, exceto pelo monitoramento das concentrações de lamotrigina em terapias combinadas devido ao efeito marcante das interações medicamentosas.

Valor de monitoramento: baixo a moderado.

Antidepressivos e fármacos antipsicóticos

Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, trimipramina)

Os antidepressivos tricíclicos mostram amplas diferenças genéticas interindividuais no metabolismo e para muitos deles foi mostrada uma boa correlação entre a concentração plasmática e a eficácia clínica. O seu uso está diminuindo em favor dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), que são mais bem tolerados e menos tóxicos na sobredose. O monitoramento é potencialmente importante para reduzir a incidência de toxicidade em pacientes suscetíveis.

Valor de monitoramento: moderado.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina)

O monitoramento terapêutico dos ISRSs mostra pouca importância clínica na prática de rotina, principalmente devido ao fato de sua toxicidade ser muito menor.

Valor de monitoramento: baixo.

Lítio

O cátion de lítio apresenta grande utilidade clínica no tratamento da doença bipolar. O lítio é, no entanto, extremamente tóxico, com um baixo índice terapêutico. É receitado oralmente como carbonato de lítio não revestido ou como uma preparação de

libertação lenta. O intervalo terapêutico habitual é de 0,4 a 1 mmol/L em amostras retiradas 12 horas após a dose, com um limite superior de 0,8 mmol/L em idosos. Concentrações de até 1,2 mmol/L podem ser necessárias para o tratamento da mania aguda em pacientes mais jovens. Dado que o lítio é nefrotóxico e excretado por via renal, a dosagem excessiva pode produzir um ciclo vicioso, no qual as concentrações plasmáticas aumentam causando dano renal, a excreção é reduzida e as concentrações aumentam ainda mais. Concentrações plasmáticas acima de 1,5 mmol/L exigem intervenção e concentrações maiores que 3 mmol/L em tratamentos crônicos são potencialmente fatais. Concentrações altas na superdosagem aguda são menos graves que no tratamento crônico, uma vez que os tecidos não estão saturados e a distribuição levará a uma queda rápida da concentração plasmática.

Os pacientes que recentemente iniciaram um tratamento com lítio devem ser monitorados regularmente até que a correlação entre a dose e concentração plasmática seja estabelecida. Depois disso, o monitoramento pode ser menos frequente. O lítio compete com o sódio pela reabsorção nos túbulos renais e alterações no equilíbrio de sódio ou a ingestão de líquidos pode precipitar a toxicidade. Pacientes em tratamento com lítio que iniciam o uso de diuréticos ou desenvolvem diarreia e vômitos ou problemas renais devem ser avaliados e submetidos à determinação do lítio sérico. O lítio não deve ser interrompido completamente, pois a retirada aguda pode dar origem a graves sintomas psiquiátricos. A disfunção da tireoide (hipotireoidismo na maioria das vezes), o hiperparatireoidismo e o diabetes insipidus nefrogênico são conhecidos efeitos adversos do tratamento com lítio. O lítio tem uma meia-vida de 20 a 40 horas dependendo da duração do tratamento; as concentrações no estado de equilíbrio são, portanto, obtidas cerca de sete dias após o início do tratamento.

Valor de monitoramento: alto.

Outros antidepressivos

Não há boas evidências de que exista uma significativa correlação entre a concentração de fármaco e o resultado terapêutico para os antidepressivos tetracíclicos maprotilina, mianserina e mirtazapina, para os inibidores da monoamina oxidase moclobemida e tranilcipromina ou para a trazodona e a reboxetina.

Valor de monitoramento: baixo.

Fármacos antipsicóticos

O metabolismo dos fármacos antipsicóticos de primeira geração como o haloperidol e das fenotiazinas clorpromazina, flufenazina e perfenazina mostra uma significativa variação entre indivíduos de acordo com o seu genótipo CYP2D6. Fármacos e metabólitos acumulam-se em metabolizadores fracos, sendo possível que ocorra overdose levando a efeitos adversos extrapiramidais e discinesia tardia irreversível. Se a genotipagem de CYP2D6 não estiver disponível, o MTF pode ser útil na avaliação do fenótipo e na orientação do tratamento.

O desenvolvimento de agentes antipsicóticos de segunda geração, como a clozapina, a olanzapina, a quetiapina, a amisulprida, a risperidona e o aripiprazol, revelou-se um avanço significativo no tratamento da esquizofrenia. Os antipsicóticos atípicos (ou de segunda geração) apresentam várias propriedades terapêuticas em comum; no entanto, eles podem diferir significativamente no que diz respeito à potência clínica e a efeitos adversos.

O monitoramento terapêutico de fármacos pode auxiliar na prevenção dos efeitos adversos extrapiramidais, mantendo as concentrações eficazes mínimas durante o tratamento crônico, embora para a maioria dos pacientes esta seja uma questão de qualidade de vida, em vez de segurança. O monitoramento está disponível em centros especializados para casos difíceis. No caso da clozapina, existe uma forte correlação entre as concentrações plasmáticas de clozapina e a incidência de convulsões. A clozapina também carrega um risco significativo (aproximadamente 3%) de agranulocitose e o regular monitoramento diferencial de glóbulos brancos (semanal no início da terapia) se faz necessário.

Valor de monitoramento: moderado (haloperidol, clozapina) a baixo.

Fármacos antimicrobianos

A maioria dos fármacos antimicrobianos é bem tolerada e não necessita de monitoramento terapêutico. As exceções a este princípio geral incluem os antibióticos aminoglicosídeos, os glicopeptídeos vancomicina e teicoplanina e o cloranfenicol.

Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina, tobramicina)

Os aminoglicosídeos são um grupo importante de fármacos antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções sistêmicas graves por alguns organismos Gram positivos e muitos Gram negativos. A amicacina, a gentamicina e a tobramicina também apresentam atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. A estreptomina apresenta atividade contra *Mycobacterium*

tuberculosis e atualmente é geralmente utilizada com exclusividade contra a tuberculose (ver a seguir). A neomicina é excessivamente tóxica para o uso sistêmico e só pode ser utilizada em aplicações tópicas (pele, membranas mucosas). Os compostos precursores são produzidos por fungos da família *Streptomyces* (estreptomomicina, tobramicina, neomicina) ou da família *Micromonospora* (gentamicina). Os diferentes organismos hospedeiros explicam a variação na grafia do sufixo.

Os antibióticos aminoglicosídeos apresentam farmacocinética relativamente simples. São moléculas grandes, muito polares e com muito baixa biodisponibilidade oral que devem ser administradas por via parenteral. Elas não se ligam a proteínas, não são metabolizadas e são excretadas através dos rins. A meia-vida plasmática é de 2 a 3 horas exceto quando a função renal está prejudicada, mas o fármaco pode se acumular nos tecidos. Se a terapia for mantida por mais de uma semana, os sítios nos tecidos tornam-se saturados e as concentrações plasmáticas podem se elevar.

Estes fármacos apresentam uma toxicidade sistêmica significativa em concentrações plasmáticas logo acima daquelas exigidas para a atividade bactericida. Os principais efeitos tóxicos são a nefrotoxicidade e a ototoxicidade. A nefrotoxicidade reduz ainda mais a capacidade de excretar os aminoglicosídeos, podendo precipitar um ciclo vicioso. A nefrotoxicidade é geralmente reversível, assim como a ototoxicidade leve, porém células ciliadas da cóclea que foram severamente danificadas não podem ser substituídas e os pacientes podem ficar com perda auditiva irreversível e com o equilíbrio perturbado.

A concentração de fármaco na qual são obtidos efeitos bactericidas (a concentração inibitória mínima, CIM) é relativamente fácil de determinar *in vitro*, mas pouco relevante *in vivo* em muitas situações devido à penetração variável do fármaco no local da infecção e a diferentes condições no local da infecção. Os aminoglicosídeos também mostram um pronunciado efeito pós-antibiótico – a supressão do crescimento bacteriano persiste durante algum tempo após o fármaco não estar mais presente no plasma. Isso dificulta a definição das concentrações plasmáticas alvo e essa dificuldade tem sido agravada nos últimos anos por mudanças nas maneiras como os aminoglicosídeos são administrados.

Até meados da década de 1990, os aminoglicosídeos eram administrados a cada 8 ou 12 horas para produzir concentrações plasmáticas relativamente estáveis, tendo em vista sua meia-vida curta. Tornou-se mais claro que uma administração de doses menos frequente (a cada 24 horas ou mais) produziria concentrações de pico mais altas, que aumentariam a morte bacteriana, reduziriam as concentrações de vale e reduziriam a toxicidade sistêmica. Regimes como estes são mais convenientes, menos tóxicos, reduzem a resistência adaptativa e são geralmente mais adequados para pacientes com função renal normal. A abordagem foi originalmente concebida como uma dose única diária, mas o termo mais preciso é provavelmente “intervalo de dosagem estendido”, no qual se utiliza a determinação da concentração plasmática para planejar um intervalo de administração de doses individualizado que reflete as necessidades do paciente e da função renal. O nomograma de Hartford (Nicolau et al, 1995) é um exemplo desta abordagem, mas as orientações locais sobre as dosagens e concentrações séricas devem ser consultadas. O monitoramento é essencial para obter uma terapia eficaz e evitar a toxicidade, particularmente no caso de bebês, idosos, obesos e pacientes com fibrose cística, quando doses altas estão sendo usadas ou quando a função renal está prejudicada.

Valor de monitoramento: alto.

Glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina)

O antibiótico glicopeptídico vancomicina é utilizado por via endovenosa para endocardite e outras infecções graves causadas por cocos Gram positivos, incluindo *Staphylococci* multirresistentes (MRSA). Também é utilizado por via oral no tratamento de colite (pseudomembranosa) associado a antibióticos. Assim como os aminoglicosídeos, os glicopeptídeos são pouco absorvidos, não são metabolizados, são excretados pelos rins e são potencialmente nefrotóxicos e ototóxicos. As indicações para monitoramento têm sido controversas, mas, no caso de pacientes com baixa função renal, o monitoramento definitivamente tem um papel na obtenção do efeito máximo com o mínimo de toxicidade. A teicoplanina é semelhante à vancomicina, mas apresenta um tempo de ação mais longo, de forma que uma única dose diária é suficiente. Não foi estabelecida nenhuma correlação entre a concentração plasmática de modo que a toxicidade, e a teicoplanina não é normalmente monitorada.

Valor de monitoramento: moderado (vancomicina), baixo (teicoplanina).

Cloranfenicol

O cloranfenicol é um poderoso antibiótico de amplo espectro que carrega um risco de efeitos adversos hematológicos graves quando administrado sistemicamente. Ele é utilizado para tratar infecções que põem a vida em risco, tais como cólera, febre tifoide, *Haemophilus influenzae* resistente, seps e meningite. O cloranfenicol é metabolizado no fígado a glicuronídeo ativo e concentrações plasmáticas de pico (2 horas após a administração da dose) na faixa de 10 a 25 mg/L (30 a 77 µmol/L) são

desejáveis. O monitoramento das concentrações é essencial para recém-nascidos e recomendado para crianças menores de quatro anos, idosos e pacientes com insuficiência hepática.

Valor de monitoramento: moderado.

Fármacos antifúngicos

O tratamento bem sucedido das infecções fúngicas invasivas continua sendo um desafio para os médicos e a incidência de micoses invasivas aumentou em paralelo com o aumento da população de pacientes imunocomprometidos. A morbidade e a mortalidade causadas por estas infecções permanecem altas e o MTF tem um papel de garantir que sejam obtidas concentrações adequadas de fármaco no local da infecção, sem toxicidade sistêmica. Quatro antifúngicos triazólicos (fluconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol) foram aprovados para uso. Eles mostram grandes variações inter- e intraindividuais nas concentrações de fármaco no sangue após a administração, devido à variável absorção pelo intestino (itraconazol, posaconazol) e ao polimorfismo da enzima CYP2C19 (voriconazol). O análogo pirimidínico flucitosina também apresenta ampla variação na concentração sanguínea entre pacientes devido à variação na eliminação renal. A elevada variabilidade farmacocinética e a necessidade de um ajuste ideal de exposição ao fármaco para garantir que as infecções sejam tratadas de forma adequada são argumentos em favor do MTF, no entanto, embora tenha sido demonstrada uma correlação entre concentração e efeito para triazóis e flucitosina, as concentrações sanguíneas alvo ideais não foram definitivamente estabelecidas e determinações de concentração em prazos clinicamente relevantes ainda não estão prontamente disponíveis. As concentrações de itraconazol e flucitosina devem ser medidas rotineiramente em todos os pacientes durante a primeira semana de tratamento e em pacientes com baixas respostas. O monitoramento de posaconazol e voriconazol deve ser considerado nos casos de pacientes que não respondem ao tratamento, para aqueles com disfunção gastrointestinal, para crianças e para aqueles que tomam medicamentos que interagem com agentes antifúngicos triazólicos.

Valor de monitoramento: moderado.

Fármacos antituberculose

O tratamento da tuberculose (TB) ativa sempre requer o uso de vários agentes antibacterianos. Ela é geralmente tratada em duas fases – uma inicial, com o uso de quatro fármacos, e uma de continuação, com dois fármacos. O esquema utilizado com maior frequência inclui isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (ou, raramente, estreptomina), seguido de isoniazida e rifampicina. A isoniazida e a rifampicina são os componentes-chave neste esquema e ambos os fármacos mostram significativa variabilidade farmacocinética. A maioria dos pacientes obtém a cura completa com regimes padrão, de modo que o MTF não possui nenhum papel na otimização das dosagens para estes pacientes. No entanto, pacientes que respondem lentamente ao tratamento, que apresentam tuberculose resistente a medicamentos, que estão sob o risco de interações medicamentosas ou que possuem doenças concomitantes (p. ex. síndrome da imunodeficiência adquirida) que complicam significativamente o quadro clínico podem necessitar da individualização do tratamento medicamentoso e podem se beneficiar do MTF. Uma intervenção precoce orientada pelo monitoramento das concentrações pode prevenir o desenvolvimento de mais casos de resistência aos medicamentos. As interações farmacocinéticas entre fármacos antituberculose e outros medicamentos podem muitas vezes ser de grande interesse clínico. A rifampicina é um potente indutor do citocromo P450 CYP3A e diminui de forma significativa as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease do HIV; a isoniazida é um inibidor da enzima P450. Pacientes com HIV estão particularmente em risco de interações medicamentosas.

Quando MTF é justificável, as concentrações 2 horas após a administração da dose de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol são geralmente mais informativas. Infelizmente, baixos valores de 2 horas não distinguem entre absorção retardada ou má absorção e não adesão. Em tais casos, uma segunda amostra, geralmente coletada 6 horas após a administração da dose, fornece informações adicionais. As concentrações de vale de muitos fármacos antituberculose estão abaixo do limite de detecção das atuais análises e têm relevância limitada. As concentrações plasmáticas necessárias para uma terapia eficaz, especialmente em regimes de múltiplos fármacos, são apenas parcialmente conhecidas, tendo em vista que faltam informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas detalhadas para seres humanos. Existe uma clara correlação entre dose e resposta para a rifampicina e a pirazinamida e baixas concentrações de isoniazida também estão associadas a menores resultados. Fármacos antituberculose de segunda linha, tais como o ácido *p*-aminosalicílico, a cicloserina e a etionamida, geralmente não são monitorados. A estreptomina é usada contra microrganismos resistentes. Ela é nefrotóxica e deve ser usada com muito cuidado em pacientes com insuficiência renal; o monitoramento da concentração é essencial neste tipo de pacientes.

Valor de monitoramento: moderado.

Fármacos antirretrovirais

Várias classes de fármacos antirretrovirais são utilizadas no tratamento de infecções por HIV:

- inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, por exemplo, zidovudina, abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina e tenofovir
- inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, por exemplo, efavirenz, etravirina e nevirapina
- inibidores de protease, por exemplo, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e tipranavir
- inibidores de fusão, por exemplo, enfuvirtida
- inibidores de entrada, por exemplo, maraviroc
- inibidores de integrase, por exemplo, raltegravir.

Os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTRs) são pró-fármacos que requerem ativação por fosforilação intracelular. As concentrações plasmáticas de INTR, portanto, não se correlacionam com efeito clínico e os INTRs não são adequados para o MTF.

Os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos (INNTRs) apresentam farmacocinética altamente variável; a isoenzima do citocromo P450 envolvida em seu metabolismo (CYP2B6) tem uma variante polimórfica que resulta em um metabolismo mais lento e em concentrações plasmáticas mais elevadas. Os inibidores de protease (IPs) também apresentam uma farmacocinética muito variável, mas suas concentrações plasmáticas mostraram correlação com a resposta viral. O monitoramento terapêutico dos INNTRs e IPs pode ter um importante papel coadjuvante na individualização do tratamento no caso de pacientes em alto risco ou com resistência a IPs. A adesão continua a ser um grande problema, especialmente nos países em desenvolvimento, onde a compreensão do paciente é muitas vezes deficiente. As concentrações são normalmente monitoradas 1 hora após a administração da dose. Os inibidores de protease e os INNTRs podem ser quantificados por cromatografia líquida em conjunto com espectrometria de massas (LC-MS) em uma única corrida.

Valor de monitoramento: baixo a moderado.

Fármacos antineoplásicos

Apesar da considerável toxicidade, não há estudos controlados que indiquem vantagens claras para o monitoramento de rotina de fármacos antineoplásicos, com exceção do metotrexato (a seguir). Os agentes antineoplásicos são muitas vezes utilizados em combinações de até quatro fármacos, tornando difícil o estabelecimento de intervalos terapêuticos. As áreas sob a curva de concentração-tempo fornecem uma melhor indicação da exposição total ao fármaco que as concentrações plasmáticas isoladas, mas são mais difíceis de aplicar na rotina. Protocolos de otimização farmacocinéticos têm sido utilizados em alguns centros especializados para muitas classes de compostos citotóxicos e o monitoramento foi proposto para alguns fármacos mais recentes, tais como o inibidor da tirosina quinase imatinib na leucemia mieloide crônica.

Valor de monitoramento: baixo (exceto metotrexato – veja a seguir).

Metotrexato

O metotrexato é amplamente utilizado em uma variedade de regimes quimioterapêuticos para câncer, nos quais é administrado em doses elevadas por via intravenosa ao longo de períodos de 6 a 12 horas. Também é utilizado por via oral em doses baixas (entre 7,5 e 25 mg por semana) na doença de Crohn, artrite reumatoide e como agente antipsoriático.

O metotrexato é um inibidor do metabolismo do ácido fólico. A lógica por trás da terapia de altas dosagens é que um curto período de exposição a concentrações elevadas de fármaco irá eliminar as células que se dividem rapidamente e poupar as que crescem mais lentamente. Ao final da infusão, as concentrações de metotrexato tendem a cair rapidamente. Se não for este o caso ou se a taxa da infusão produzir uma concentração plasmática muito elevada, ácido folínico (leucovorina) é infundido para proporcionar uma fonte de folato e reverter os efeitos tóxicos. A determinação das concentrações de metotrexato pode, portanto, ser necessária em duas circunstâncias – para permitir o ajuste da infusão e manter a concentração plasmática constante em 10^{-4} M e para garantir que as concentrações de 24 e 48 horas após o início da infusão tenham reduzido para menos de 5 a 10 $\mu\text{mol/L}$ e 0,5 a 1 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente, dependendo do protocolo. É necessário um tempo de resposta rápido. O ácido folínico pode interferir em alguns sistemas de ensaio, o que complica as determinações da concentração realizadas após o tratamento ter sido administrado. O metotrexato é metabolizado a 7-hidroxi metotrexato e tanto o fármaco precursor quanto seus metabólitos são excretados através dos rins e são nefrotóxicos devido à sua baixa solubilidade; prévia hidratação, alcalinização e boa função renal são essenciais para o uso seguro deste fármaco. A hepatotoxicidade foi reportada em diversos pacientes. O monitoramento da função hepática e a determinação da concentração plasmática do pró-peptídeo N-terminal do colágeno tipo III para detectar fibrose hepática são aconselhados para pacientes em tratamento oral de longa

duração; a função renal e as contagens de glóbulos brancos também devem ser monitoradas. O monitoramento da concentração de metotrexato não é geralmente necessário para pacientes em regimes de baixa dosagem.

Valor de monitoramento: alto (em regimes de altas doses).

Fármacos broncodilatadores

Teofilina/caféina

A teofilina é um broncodilatador utilizado para o alívio de asma que apresenta diversos outros efeitos farmacológicos, principalmente estímulo do débito cardíaco e dilatação dos vasos sanguíneos periféricos. Ela deixou de ser um fármaco de primeira ou de segunda linha para o tratamento de asma, mas ainda é útil para pacientes que apresentam dificuldades no uso de inaladores e para aqueles que apresentam sintomas predominantemente noturnos. A teofilina tem uma meia-vida curta (3 a 13 horas em adultos), mas a disponibilidade de preparações de liberação prolongada compensa este fato e permite a administração de doses em intervalos de 12 ou 24 h. Ela também apresenta estreita margem terapêutica e ampla variabilidade farmacocinética, de modo que, para que o fármaco seja utilizado com eficácia e segurança, é importante ter acesso ao MTF.

Em pacientes ambulatoriais, a adesão tem-se mostrado errática com apenas 30% dos pacientes tomando os medicamentos como prescrito. Nesses casos, o MTF pode contribuir pouco, a menos que o paciente apresente toxicidade ou seja grosseiramente não aderente. No entanto, o MTF pode ser de grande ajuda na otimização da dosagem e na confirmação da toxicidade para pacientes internados, especialmente para aqueles em tratamento por via endovenosa. As concentrações de vale de equilíbrio são as mais reprodutíveis para o monitoramento, exceto quando há suspeita de toxicidade.

A teofilina é metabolizada no fígado por diversas vias, incluindo oxidação pelo sistema do citocromo P450 (CYP1A2/CYP2E1), que está sujeito à indução por fármacos tais como a fenitoína. Além disso, a teofilina mostra uma excreção dose-dependente. Por isso, é preferível que os envolvidos no seu acompanhamento estejam familiarizados com os programas de otimização de farmacocinética que estão disponíveis.

O intervalo-alvo em adultos é entre 10 e 20 mg/L (55 a 110 µmol/L). O intervalo é menor para recém-nascidos (5 a 15 mg/L; 25 a 80 µmol/L). Parte disto se deve à sensibilidade e parte se deve ao fato de que bebês com menos de seis meses de idade metabolizam teofilina de um modo diferente dos adultos, convertendo uma porção em caféina, um metabólito ativo. Depois dos seis meses de idade, a produção de caféina é substituída pelo padrão adulto de metabolismo, isto é, a produção de uma variedade de uratos metilados que incluem a 3-metilxantina, que também é ativa. A caféina tem sido usada atualmente como fármaco de escolha para o tratamento da apneia neonatal, tendo em vista que os regimes de dose são mais simples e os efeitos são mais previsíveis. Concentrações de caféina na faixa de 5 a 20 mg/L (25 a 100 µmol/L) são geralmente associadas a respostas na apneia neonatal, mas a menor toxicidade e a farmacocinética mais simples significam que o MTF é raramente necessário.

Os efeitos adversos da teofilina são relativamente frequentes – efeitos leves ou moderados como náuseas, dor de cabeça e nervosismo são comuns com concentrações dentro do intervalo-alvo, ao passo que os efeitos mais graves (tremores, agitação, insônia, diarreia, palpitações, convulsões e arritmias cardíacas) ocorrem com maior frequência em concentrações plasmáticas maiores que 20 mg/L (110 µmol/L). A caféina produz muito menos taquicardia e menos crises.

A terapia oral com teofilina pode envolver a base livre ou qualquer um de uma série de sais. Para a terapia endovenosa, um sal solúvel em água como a aminofilina (etilenodiamina de teofilina) é utilizado (a aminofilina tem cerca de 80% m/m de teofilina).

Valor de monitoramento: alto (teofilina); baixo a moderado (caféina).

Imunossupressores

O monitoramento de imunossupressores tornou-se um complemento indispensável para o tratamento farmacológico de pacientes de transplante de órgãos devido ao índice terapêutico relativamente estreito destes agentes. O monitoramento terapêutico de fármacos é importante para três dos principais imunossupressores atualmente em uso: ciclosporina, tacrolimus e sirolimus. Estes três medicamentos são lipofílicos e se concentram nas hemácias, de modo que amostras de sangue total são geralmente utilizadas para análise. As indicações e a abordagem do monitoramento para o ácido micofenólico são mais controversas.

Ciclosporina

A ciclosporina é um peptídeo cíclico, amplamente utilizado na prevenção da rejeição de enxertos após transplantes de rim, fígado, coração, pulmão, coração-pulmão, medula óssea ou pâncreas. Também é usada em doses mais baixas como

imunossupressora na psoríase grave, dermatite atópica, síndrome nefrótica, colite ulcerativa e artrite reumatoide e na profilaxia e no tratamento da doença do enxerto contra hospedeiro. A ciclosporina inibe a calcineurina fosfatase e limita a ativação das células T, produzindo imunossupressão sem mielossupressão. No entanto, é nefrotóxica, e a grande dificuldade com seu uso encontra-se em equilibrar os riscos do subtratamento, levando à rejeição do órgão, com o tratamento excessivo, que pode causar danos nos rins. Isto é particularmente relevante no transplante renal, onde é essencial determinar se uma concentração de creatinina plasmática crescente é devido à nefrotoxicidade ou à rejeição.

A farmacocinética da ciclosporina varia amplamente entre pacientes e as concentrações plasmáticas alvo dependem do tipo de transplante, do tempo após o transplante, do horário da coleta da amostra após a dose, do método analítico utilizado e de outros fármacos administrados. Não é possível fornecer uma orientação específica aqui e protocolos locais devem ser consultados. O fármaco é altamente lipofílico e acumula-se nas hemácias, de modo que o sangue total com EDTA é a matriz preferida para análise. Concentrações de vale (pré-dose) têm sido tradicionalmente utilizadas; apesar de as concentrações 2 horas após a administração da dose (C2) fornecerem uma melhor indicação da exposição à ciclosporina, elas exigem um sincronismo preciso. Imunoensaios e ensaios de LC-MS têm sido utilizados. A ciclosporina é metabolizada no fígado pela CYP3A, produzindo mais de 30 metabólitos com variável reatividade cruzada em imunoensaios, o que explica algumas das diferenças nas concentrações aparentes de ciclosporina determinadas por diferentes ensaios.

Valor de monitoramento: alto.

Sirolimus

O sirolimus é um antibiótico macrolídeo, também conhecido como rapamicina. Ele é estruturalmente semelhante ao tacrolimus, mas possui um modo de ação diferente. Tanto o sirolimus quanto o tacrolimus se ligam a uma proteína de ligação (proteína de ligação FK, FKBP), mas o complexo sirolimus-FKBP se liga então a uma proteína quinase, alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Esta interação bloqueia a transdução de sinal na segunda fase da ativação de células T. O sirolimus reduz a rejeição aguda quando coadministrado com um inibidor da calcineurina fosfatase e com esteroides e permite a retirada precoce da ciclosporina. Quando o sirolimus é administrado concomitantemente com a formulação de microemulsão da ciclosporina, a absorção de sirolimus é significativamente aumentada, quase dobrando a dose eficaz, por isso é recomendado administrar sirolimus 4 horas após a administração de ciclosporina. O fármaco é metabolizado no fígado pela CYP3A e também é um substrato para o sistema de transporte da glicoproteína-P. O sirolimus não é nefrotóxico, por isso é particularmente útil em transplantes de rim, mas apresenta vários outros efeitos adversos, incluindo distúrbios lipídicos, anemia, leucopenia e trombocitopenia e comprometimento na cicatrização de feridas. A supressão excessiva do sistema imune está associada a infecções e neoplasias. As concentrações sanguíneas são melhores guias de eficácia do que a dose e o monitoramento da concentração é aconselhável, principalmente em casos de pacientes com insuficiência hepática ou de interações medicamentosas. As concentrações pré-dose (de vale) medidas em sangue total com EDTA devem situar-se no intervalo de 4 a 12 µg/L quando o fármaco está sendo administrado concomitantemente com a ciclosporina e no intervalo de 12 a 20 µg/L quando a ciclosporina foi retirada. A cromatografia líquida ou o LC-MS são os métodos de análise preferenciais, mas o imunoensaio também é possível.

Valor de monitoramento: alto.

Tacrolimus

Tal como ciclosporina, o tacrolimus é um inibidor da calcineurina fosfatase utilizado para prevenir ou tratar a rejeição de enxertos em pacientes transplantados de rim, fígado e coração. Também é metabolizado no fígado pela CYP3A e se concentra nas hemácias, de forma que o monitoramento deve ser realizado com amostras de sangue total com EDTA. Ao contrário da ciclosporina, não é intrinsecamente nefrotóxico, mas provoca vasoconstrição renal que leva à disfunção crônica do enxerto. Os efeitos adversos podem ser minimizados através do uso da menor dose consistente com a eficácia e de terapias combinadas com outros fármacos tais como o ácido micofenólico, permitindo a redução da dose de todos os fármacos. O monitoramento é essencial, especialmente na insuficiência hepática e durante ou após o tratamento com medicamentos que induzem ou inibem o metabolismo. Os intervalos de concentração alvo variam de acordo com o tipo de transplante, com o uso de outro tratamento farmacológico e com o método analítico, mas encontram-se tipicamente no intervalo entre 5 e 15 µg/L. Imunoensaios ou LC-MS são utilizados.

Valor de monitoramento: moderado a alto.

Ácido micofenólico

O ácido micofenólico (MPA) é cada vez mais utilizado em transplantes de órgãos sólidos como imunossupressor antiproliferativo. É utilizado na profilaxia da rejeição aguda de transplantes de rim, fígado e coração em combinação com inibidores da calcineurina fosfatase (ciclosporina/tacrolimus) e com corticosteroides. Ele é administrado na forma de pró-fármaco como micofenolato de mofetila (MMF) ou como o sal de sódio do MPA com revestimento entérico. Ele é rapidamente absorvido e excretado principalmente pelos rins, com metabolismo hepático inferior a 10% a glicuronídeo inativo. As concentrações plasmáticas são relativamente elevadas (1 a 3 mg/L; 3 a 9 µmol/L) e amostras de plasma na concentração de vale (com EDTA ou heparina) são muitas vezes utilizadas para o monitoramento, embora as medidas ideais de exposição ao MPA sejam ainda objeto de debate considerável, tendo em vista que as concentrações plasmáticas de vale variam amplamente. Estratégias envolvendo a limitação da amostragem para dar melhor estimativa da área sob a curva de concentração pelo tempo têm sido defendidas. Atualmente, o monitoramento rotineiro do MPA em casos de transplante de órgãos sólidos não é recomendado, embora ele seja importante em populações específicas de pacientes, incluindo aquelas em maior risco imunológico ou aquelas com alteração da função renal ou hepática.

Valor de monitoramento: baixo a moderado.

Opiáceos e fármacos opioides

Metadona/buprenorfina

A metadona e a buprenorfina são opiáceos sintéticos utilizados como terapia adjuvante no tratamento da dependência a opiáceos. A exigência principal neste cenário é a confirmação de que os pacientes estão tomando sua medicação, em vez de vendê-la, uma vez que estes medicamentos possuem valor de mercado. O exame qualitativo de urina é utilizado para alcançar este objetivo. A urina de pacientes em tratamento com metadona é frequentemente testada para o metabólito da metadona EDDP (2-etilidina-1,5-dimetil-3,3-difenil-pirrolidina), tendo em vista que isto impede a adulteração das amostras de urina com a medicação e confirma se o medicamento foi realmente ingerido. O monitoramento das concentrações plasmáticas ainda não mostrou utilidade para o uso na rotina, apesar de uma significativa variação farmacocinética e do recente grande interesse na otimização das dosagens para substitutos dos opiáceos.

Valor de monitoramento: baixo.

Morfina

A morfina é utilizada como um analgésico de curto prazo, muitas vezes como analgesia controlada pelo paciente após procedimentos cirúrgicos, e para analgesia a longo prazo em condições de dor prolongada, por exemplo, nas fases mais tardias de doenças neoplásicas. A cinética da morfina é complexa e a absorção pode ser errática. Também possui um metabólito ativo, a morfina 6-glicuronídeo (M6G), com propriedades analgésicas superiores à morfina. A heroína (diacetilmorfina) é rapidamente convertida em morfina através de um intermediário da monoacetilmorfina de vida curta. Até tempos recentes, a morfina não fazia parte do repertório de medicamentos para os quais o monitoramento terapêutico era defendido, mas agora há evidências de que a determinação das concentrações plasmáticas de morfina pode ser útil para pacientes nos quais a analgesia é difícil de conseguir. O método de escolha é a cromatografia líquida de alta eficiência – espectrometria de massa, tendo em vista que os metabólitos ativos M6G e codeína também podem ser determinados; isto tem particular utilidade para pacientes com insuficiência renal, nos quais pode haver acúmulo de M6G.

Valor de monitoramento: baixo a moderado.

AGRADECIMENTOS

Sou grato ao Dr. Michael J. Stewart, que foi o autor deste capítulo nas edições anteriores deste livro.

Leitura complementar

Farmacocinética geral

Brunton L, Chabner BA, Knollman B, editors. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.

Um enorme compêndio de conhecimento de todos os aspectos do tratamento. Regularmente atualizado e excepcionalmente importante. Os anexos fornecem os dados farmacocinéticos chave para a maioria dos fármacos de interesse e dados clínicos úteis sobre toxicidade.

Clark W, McMillin G. Application of TDM, pharmacogenomics and biomarkers for neurological disease pharmacotherapy: focus on antiepileptic drugs. Pers Med 2006;3:139–49.

Hallworth M, Watson I. Therapeutic drug monitoring and laboratory medicine. London: ACB Venture Publications; 2008.

Um guia prático útil para laboratórios clínicos.

Hammitt-Stabler CA, Dasgupta A. Therapeutic drug monitoring data – a concise guide. Washington DC: AACC Press; 2007.

Guia conciso de valor inestimável.

Lorente Fernandez E, Pares A, Ajuria I et al. State of the art in therapeutic drug monitoring. Clin Chem Lab Med 2010;48:437–46.

Revisão das aplicações da gestão da qualidade no MTF.

Macleod S. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: how do children differ? Ther Drug Monit 2010;32:250–2.

Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics – concepts and applications. Baltimore, MD:Lippincott, Williams & Wilkins; 2011.

Excelente e bem estabelecido texto de farmacocinética geral.

Métodos analíticos

Adaway JE, Keevil BG. Therapeutic drug monitoring and LC-MS/MS. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2012;883–884:33–49.

Brandhorst G, Oellerich M, Maine G et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry or automated immunoassays: what are the future trends in therapeutic drug monitoring? Clin Chem 2012;58:821–5.

Hallworth M. Therapeutic drug monitoring. In: Moffat AC, Osselton D, Widdop B et al. editors. Clarke's analysis of drugs and poisons. 4th ed London: Pharmaceutical Press; 2011. p. 59–72.

Contém tabelas abrangentes com abordagens analíticas sugeridas para os fármacos geralmente monitorados.

Antiarrítmicos/glicosídeos cardiotônicos

Dasgupta A. Therapeutic drug monitoring of digoxin: impact of endogenous digoxin and exogenous digoxin-like immunoreactive substances. Toxicol Rev 2006;25:273–81.

Uma explicação útil deste intrigante problema analítico.

Anticonvulsivantes

Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the sub-commission on therapeutic drug monitoring, I L A E Commission on therapeutic strategies. Epilepsia 2008;49:1239–76.

Revisão oficial.

Antidepressivos/antipsicóticos

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic Drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 2011;44:195–235.

Revisão completa.

Fármacos antibióticos

Dasgupta A. Advances in antibiotic measurement. Adv Clin Chem 2012;56:75–104.

Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;29:650–5.

Fármacos antifúngicos

Hussaini T, Ruping MJ, Farowski F et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. Pharmacotherapy 2011;31:214–25.

Fármacos antituberculose

Magis-Escurra C, van den Boogard J, Ijdema D et al. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. Pulm Pharmacol Ther 2012;25:83–6.

Antirretrovirais

Pretorius E, Klinker H, Rosenkrantz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. Ther Drug Monit 2011;33:265–74.

Fármacos antineoplásicos

Bach DM, Straseski JA, Clarke W. Therapeutic drug monitoring in cancer chemotherapy. Bioanalysis 2010;2:863–79.

Imunossupressores

Brandhorst G, Oellerich M, Brunet M et al. Individually tailored immunosuppression – is there a role for biomarkers? Clin Chem 2011;57:376–81.

Taylor PJ, Tai CH, Franklin ME et al. The current role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in therapeutic drug monitoring of immunosuppressant and retroviral drugs. Clin Biochem 2011;44:14–20.

Wavamunno MD, Chapman JR. Individualization of immunosuppression: concepts and rationale. Curr Opin Organ Transplant 2008;13:604–8.

Metadona/buprenorfina

Brunen S, Vincent PD, Baumann P et al. Therapeutic drug monitoring for drugs used in the treatment of substance-related disorders: literature review using a therapeutic drug monitoring appropriateness rating scale. Ther Drug Monit 2011;33:561–72.

APÊNDICE 39.1: CÁLCULOS PARA A DETERMINAÇÃO DAS DOSES NECESSÁRIAS PARA ALCANÇAR AS CONCENTRAÇÕES DE EQUILÍBRIO

A dose de ataque depende do volume de distribuição (V_d). Assim, para calcular uma dose de ataque, use:

$$\text{Dose de ataque} = \frac{V_d \times \text{concentração desejada de plasma (CP)}}{\text{Biodisponibilidade (F)} \times \text{fator de correção para formulação (S)}}$$

A dose de manutenção necessária para o estado de equilíbrio depende da depuração e é calculada por:

$$\text{Dose de manutenção} = \frac{\text{Clearance (Cl)} \times \text{concentração desejada de plasma (CP)} \times \text{intervalo entre doses (CT)}}{\text{Biodisponibilidade (F)} \times \text{fator de correção para formulação (S)}}$$

Os valores médios de depuração da população, o volume de distribuição, a biodisponibilidade e o fator de correção da formulação (se for o caso) podem ser encontrados em textos de referência.

CAPÍTULO 40

Envenenamento

James W. Dear

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

ETIOLOGIA DO ENVENENAMENTO

Intrauterina
Neonatos
Lactância
Infância
Vida adulta

TIPOS DE LESÃO NO ENVENENAMENTO

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO ENVENENAMENTO: PRINCÍPIOS GERAIS

Diagnóstico
Tratamento

VENENOS ESPECÍFICOS

Paracetamol (acetaminofeno)
Salicilato
Cloroquina
Digoxina
Ferro
Outros metais
Organofosforados
Alcoóis e glicóis
Abuso de drogas e substâncias
Benzodiazepínicos
Teofilina
Antidepressivos
Lítio
Cianeto
Monóxido de carbono
Metemoglobinemia
Toxinas vegetais e fúngicas

CONCLUSÃO

APÊNDICE

INTRODUÇÃO

O envenenamento pode ser definido como a interação entre um sistema químico (toxina) estranho e um sistema biológico que resulta em dano a um organismo vivo. Em geral, a profissão médica está mais preocupada com os efeitos agudos das toxinas e com o tratamento clínico da toxicidade, mas os efeitos crônicos das toxinas têm importância muito maior em uma escala global. Por exemplo, a ingestão aguda de etanol pode resultar em intoxicação, sendo capaz de causar a morte diretamente por seus efeitos depressivos agudos e também pelos acidentes relacionados a intoxicação e violência. No entanto, doença hepática relacionada ao álcool, miopatia, hipertrigliceridemia e cânceres são todos efeitos do abuso crônico de álcool e, juntos, causam um número maior de mortes do que os efeitos agudos do álcool. Outros tipos de efeitos crônicos ou retardados das toxinas incluem mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade. Por exemplo, muitos casos de carcinoma broncogênica são um resultado direto da exposição à fumaça de cigarro. Crescentes preocupações com a contaminação ambiental por produtos químicos acrescentaram outra dimensão à toxicologia, especialmente porque muitos produtos químicos, por exemplo resíduos de pesticidas, podem ser encontrados em pequenas quantidades na população geral que aparentemente não está sofrendo quaisquer efeitos desagradáveis.

A interação entre a toxina e o sistema biológico é altamente complexa. Depois que o sistema biológico foi exposto à toxina, esta passa por vários processos. No caso de um fármaco, isto é geralmente chamado de farmacocinética, mas, no caso de um veneno, pode ser usado o termo toxicocinética, o que inclui absorção, para a qual é de grande importância a via de administração, assim como a dose da toxina e a duração da exposição. Depois que a toxina entrou na corrente sanguínea, sua distribuição depende em grande parte de suas características físico-químicas, incluindo seus graus de lipo ou hidrossolubilidade e de ionização. O metabolismo é outro processo importante, que normalmente torna as toxinas inativas, mas que também pode converter algumas substâncias de baixa toxicidade em metabólitos altamente tóxicos. Os exemplos clássicos disto incluem paracetamol (acetaminofeno), metanol e etilenoglicol. Finalmente, as toxinas são excretadas, embora algumas permaneçam dentro do corpo por muitos anos. Todos esses processos determinam a quantidade de toxina que interage com os tecidos para produzir um efeito tóxico.

O estudo da interação entre toxinas e tecidos é chamado toxicodinâmica. A compreensão da natureza dessa interação é essencial para uma abordagem inteligente ao diagnóstico e tratamento do envenenamento. Essa interação pode causar distúrbios funcionais e metabólicos que produzem as características clínicas típicas de envenenamento e alterações laboratoriais que podem ser essenciais para o diagnóstico ou tratamento. Essas alterações estão resumidas na [Figura 40.1](#).

Envenenamento: Uma interação entre uma substância química estranha (toxina) e um sistema biológico, resultando em danos a um organismo vivo

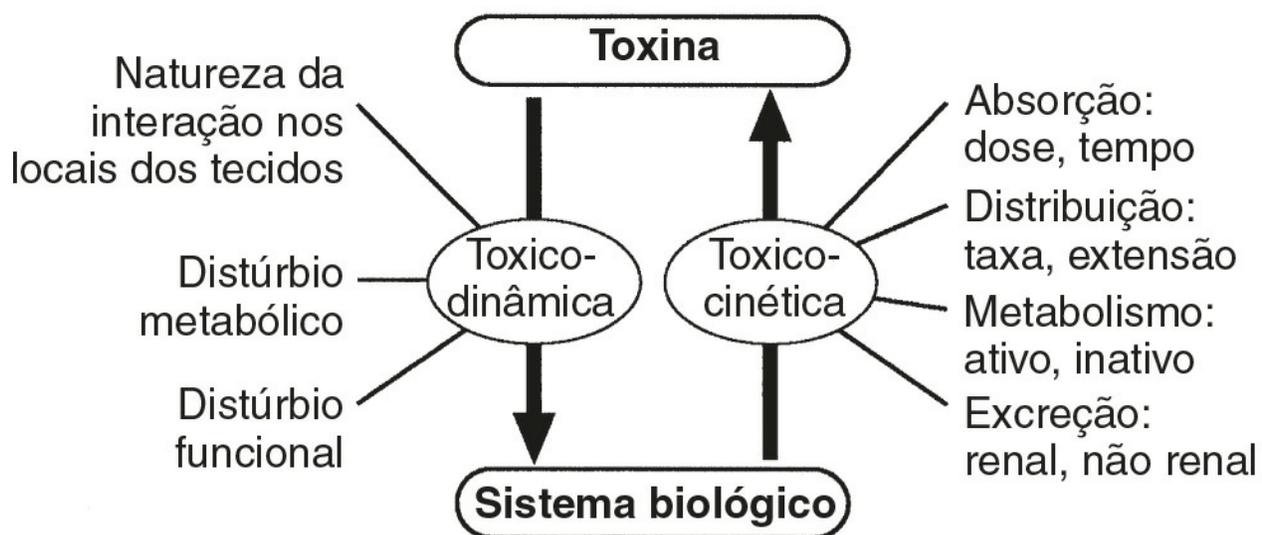


FIGURA 40.1 ■ Os fatores envolvidos no envenenamento.

Este capítulo cobre vários dos tipos mais comuns de envenenamento agudo além de alguns aspectos do envenenamento crônico. As características clínicas são apresentadas em alguns detalhes, uma vez que estes frequentemente se integram às alterações metabólicas e bioquímicas.

ETIOLOGIA DO ENVENENAMENTO

Intrauterina

Uma série de fármacos, como a tretinoína, não deve ser tomada por mulheres que planejam engravidar em razão de sua conhecida teratogenicidade. Outros fármacos, como a fenitoína e vários outros anticonvulsantes, são teratogênicos, mas seu uso contínuo pode ser considerado necessário durante a gravidez. No que diz respeito a envenenamento e dosagem excessiva durante a gestação, o feto geralmente sofre apenas um dano secundário à doença materna e o tratamento não é diferente daquele realizado no caso de dosagem excessiva em mulheres não grávidas. Uma exceção é o monóxido de carbono que tem maior afinidade pela hemoglobina fetal do que pela hemoglobina adulta; a mãe deve ser tratada de maneira agressiva mesmo no envenenamento aparentemente leve. Antídotos, como acetilcisteína ou desferroxamina, não devem ser suspensos porque a paciente está grávida.

Neonatos

Durante o período neonatal, particularmente em bebês prematuros, há o risco de dosagem iatrogênica excessiva em razão da precária capacidade metabólica e excretora em relação ao peso corporal. É necessário ter um cuidado especial com fármacos como teofilina, digoxina, cloranfenicol e morfina.

Lactância

A causa mais comum de envenenamento entre as idades de 1 e 4 anos é o chamado envenenamento acidental devido às atividades exploratórias naturais de crianças nesse estágio de vida. A cada ano, isso resulta em 20.000 admissões hospitalares na Grã-Bretanha, mas em apenas cerca de dez fatalidades. Os agentes mais comuns envolvidos são o paracetamol e os contraceptivos orais, porém a maioria das fatalidades ocorre por antidepressivos tricíclicos, salicilatos, ferro, metadona e quinino. Outra forma de envenenamento nesse grupo etário é a lesão não acidental, que normalmente é infligida por um cuidador, como a mãe, e a criança pode ter episódios repetidos de hipotonia e colapso, dependendo da substância responsável. Isto é mais comum no caso de medicamento prescrito para a mãe, embora haja exemplos de uso de sal e outras substâncias químicas prontamente disponíveis (Cap. 44).

Infância

Na fase tardia da infância, o abuso de substâncias, particularmente o de substâncias voláteis (“cola de sapateiro”), pode causar sérios problemas. Ocorrem cerca de 30 mortes ao ano na Grã-Bretanha por essa causa. Toxicidades aguda e crônica por álcool geralmente são subestimadas nesse grupo etário. A dosagem excessiva intencional de um medicamento é comum, mas o suicídio é raro.

Vida adulta

No início da vida adulta, particularmente em mulheres, a dosagem excessiva de medicamento na forma de gestos parassuicidas é comum, embora raramente seja fatal. Na fase avançada da vida adulta, a intenção suicida é mais comum e os gestos parassuicidas são menos frequentes. As causas mais comuns de envenenamento suicida na Inglaterra são os antidepressivos tricíclicos, os analgésicos e o monóxido de carbono. Os suicídios no sexo masculino são aproximadamente três vezes mais frequentes do que no feminino. O envenenamento acidental em adultos geralmente é o doméstico, sendo o agente mais comum o monóxido de carbono, ou o industrial, no qual uma ampla variedade de substâncias químicas pode estar envolvida. O envenenamento homicida, embora raro, pode passar indetectável, se não for suspeitado.

TIPOS DE LESÃO NO ENVENENAMENTO

Muitos tipos de envenenamento envolvem uma interação altamente específica entre a toxina e um tipo de tecido. Isto levou a uma abordagem orientada ao “órgão-alvo” em toxicologia, que é de grande auxílio na compreensão do envenenamento, em que o dano a um único órgão ou tecido produz um quadro clínico e patológico característico. Os exemplos incluem envenenamento por paracetamol, inibidores de salicilatos, colinesterase e glicosídeos cardíacos. Em outros casos, o tipo de toxicidade pode ser definível de forma menos clara. Os efeitos agudos do etanol se devem principalmente ao seu efeito depressivo nervoso central. Cocaína, antidepressivos tricíclicos, muitas substâncias voláteis, alguns medicamentos bloqueadores β -adrenérgicos e

dextropropoxifeno podem todos produzir cardiotoxicidade devido a um efeito bloqueador do canal de sódio do tipo de quinidina. No entanto, as características clínicas são definíveis como um efeito tóxico no coração.

Uma maneira importante em que muitos venenos podem afetar o organismo é pela interferência na via do oxigênio do ar inspirado para a respiração celular. Assim, uma redução no conteúdo de oxigênio do ar inspirado pode causar hipoxemia aguda, levando rapidamente a colapso e coma. A interferência na mecânica da respiração pelos venenos pode resultar em hipoxemia e hipercapnia (insuficiência respiratória tipo II), enquanto os distúrbios de transferência de oxigênio produzem apenas hipoxemia (insuficiência respiratória tipo I). Mesmo que o conteúdo de oxigênio do ar não esteja diminuído e a respiração esteja funcionando adequadamente, distúrbios em outros processos podem impedir que o oxigênio alcance seu local de ação (Cap. 5). A capacidade de transporte de oxigênio do sangue pode ser reduzida pela presença de carboxi-hemoglobina ou metemoglobina ou, mais raramente, pela hemólise aguda. O débito cardíaco pode ser reduzido por muitos venenos que causam arritmias cardíacas, deprimem a contratilidade do coração ou causam vasodilatação extrema. A etapa final, quando os venenos podem interferir na via do oxigênio, é o bloqueio da cadeia da enzima citocromo como ocorre com toxinas como o cianeto e o sulfeto de hidrogênio. Esses efeitos e os principais venenos envolvidos estão sumarizados e resumidos na Tabela 40.1.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO ENVENENAMENTO: PRINCÍPIOS GERAIS

Diagnóstico

Na maioria dos casos de envenenamento, o diagnóstico é fornecido pela história e por exame clínico. Em alguns pacientes, porém, pode não haver uma história, ainda que o envenenamento possa ser suspeitado pelas circunstâncias ou características clínicas. Em raros casos, a apresentação clínica pode simular outras condições médicas e é necessário considerar o diagnóstico de envenenamento, especialmente quando há características incomuns da doença. Exemplos dessas condições incluem envenenamento por monóxido de carbono, chumbo e paraquat, bem como o abuso de drogas e substâncias.

As características clínicas de envenenamento dependem principalmente do tipo de agente envolvido, mas também da via de exposição (oral, intravenosa, percutânea ou inalada), da duração da exposição e do tempo transcorrido desde a exposição, bem como da idade do paciente e de antecedentes médicos (condições como diabetes, asma, insuficiência renal crônica e epilepsia). O exame clínico pode revelar sinais das marcas de injeção, queimaduras cutâneas, corrosão bucal, resíduos de comprimidos na boca ou bolhas cutâneas. Essas bolhas (originalmente chamadas de “bolhas de barbitúricos”) podem ser encontradas após a dosagem excessiva de barbitúricos, benzodiazepínicos antidepressivos tricíclicos, hidrato de cloral ou depois da exposição ao monóxido de carbono. Pode haver evidência de aspiração pulmonar ou pneumonia hipostática secundária em pacientes comatosos.

TABELA 40.1 Algumas causas típicas do bloqueio da via do oxigênio devido a envenenamento, com mecanismos e valores típicos

Note que, seja qual for o efeito inicial de um veneno, pode haver progressão subsequente para a lista de efeitos em direção à morte celular. Os efeitos de dois ou mais venenos podem ser cumulativos

Causa	Mecanismo	Efeito
Gases asfixiantes (p. ex., butano, metano, dióxido de carbono, nitrogênio)	Mistura hipóxica de gás	Redução da fração inspirada de oxigênio (F_{iO_2}) (normal ~0,21)
Depressão respiratória (p. ex., opioides, barbitúricos, outros sedativos e hipnóticos). Distúrbios musculares respiratórios: paralisia (p. ex., organofosforados, toxina botulínica) ou espasmo (p. ex., estricnina, fenciclidina)	Falha de ventilação (insuficiência respiratória tipo II)	Redução da tensão de oxigênio alveolar (P_{aO_2}) (normal ~13,3 kPa)
Pneumonite por aspiração Síndrome do desconforto respiratório do adulto	Falha de transferência de oxigênio (insuficiência respiratória tipo I)	Redução da tensão de oxigênio alveolar (P_{aO_2}) (normal 10–13,3 kPa)
Carboxi-hemoglobina (monóxido de carbono); metemoglobina (p. ex., nitritos); hemólise (p. ex., arsina, estibina)	Perda de hemoglobina funcional	Redução do conteúdo de oxigênio arterial (CaO_2) (normal 18–21 volumes %)
Depressores miocárdicos (p. ex., β -bloqueadores, antagonistas de cálcio, antidepressivos tricíclicos, dextropropoxifeno, cocaína)	Redução do débito cardíaco	Redução da entrega de oxigênio tecidual (QO_2) (normal 12–16 mL/kg per min)
Asfixiantes cardíacos (cianeto, sulfeto de hidrogênio)	Bloqueio da cadeia enzimática citocromo	Redução do consumo de oxigênio tecidual (VO_2), causando falha do metabolismo oxidativo (normal 3–4 mL/kg por min). Morte celular

O exame clínico pode indicar que uma via específica agonista/receptor foi superestimulada ou bloqueada por um veneno. Essas síndromes são denominadas toxíndromes e proporcionam um guia inicial útil para a identificação do veneno quando o agente envolvido é desconhecido (Tabela 40.2).

TABELA 40.2 Síndromes causadas por envenenamento

Características clínicas	Exemplos de agente(s)
Síndrome anticolinérgica (antagonista muscarínico)	
Pele seca	Antidepressivos tricíclicos (TCA)
Hipertermia	Antipsicóticos
Sede	Anti-histamínicos
Boca seca	<i>Atropa belladonna</i>
Pupilas dilatadas	Cogumelos <i>Inocybe</i>
Taquicardia	
Retenção urinária	
Diminuição dos sons intestinais	
Síndrome antimitótica (citotóxica para células em divisão)	
Supressão da medula óssea (anemia aplástica, leucopenia, trombocitopenia)	Fármacos antineoplásicos
Alopecia	Colchicina
Vômito, diarreia, mucosite	Exposição à radiação
Síndrome colinérgica (agonista nicotínico e muscarínico)	
Defecação	Organofosforados
Micção	Inseticidas do carbamato
Miose	Nicotina
Bradycardia	<i>Laburnum</i> sp.
Taquicardia	Espécies de cicuta
Êmese	
Lacrimejamento	
Hiper-hidrose	
Paralisia muscular e insuficiência respiratória	
Envenenamento corrosivo	
Dor no trato GI	Ácido fluorídrico
Vômito	Hidróxido de sódio
Hematêmese	Paraquat
Dispneia	
Baba	
Aspiração/inalação causando estridor/pneumonite	
Contato com a pele causando dor, ulceração, necrose	
Contato com os olhos causando inflamação de todas as camadas	
Febre dos fumos (da fumaça de solda)	
História de odores desagradáveis	Óxidos de metal (em especial óxido de zinco)
Calafrio	Vapores de polímeros
Tosse	Outras substâncias químicas tóxicas industriais
Dispneia	
Cefaleia	
Mialgia	
Mal-estar	
Acidose metabólica	
Respiração profunda e rápida (Kussmaul)	Etilenoglicol
Obnubilação da consciência	Metanol
Taquicardia	Aspirina
Hipotensão	Paracetamol
	Ferro
	Cianeto
	Monóxido de carbono
Metemoglobinemia	
Cianose azul-acinzentada “aparentemente” central (lábios, língua e membranas mucosas azuladas a acinzentadas e pele cor de ardósia acinzentada)	Derivados do benzeno (fenóis, cresóis, anilina)
Cianose persistente apesar da oxigenação	Nitrito de sódio
Fadiga, tontura, cefaleias	Nitritos orgânicos

Depressão da consciência	Cloratos
Convulsões	Sais de cobre
Urina pode ter descoloração preta ou marrom	Prilocaína
Síndrome opioide	
Depressão da consciência	Opioides
Hipoventilação	
Pupilas fixas	
Resposta à naloxona	
Hipotensão	
Edema pulmonar	
Envenenamento por sedativo-hipnótico	
Depressão da consciência	Etanol
Ataxia	Benzodiazepínicos e drogas relacionadas
Disartria	Gama-hidroxibutirato (GHB)
Nistagmo	Gamabutirolactona (GBL)
	Barbitúricos
Síndrome do agonista de serotonina	
Inquietação	Inibidores da recaptção específicos de serotonina (SSRI)
Agitação	Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)
Confusão	Antidepressivos tricíclicos
Hiper-reflexia	Venlafaxina
Clônus	Metilenedioximetanfetamina (MDMA)
Tremor	Anfetaminas
Calafrios	Cocaína
Hipertonia	Tramadol
Febre/hipertermia	Triptanos
Rubor	Linezolida
Convulsões	Erva-de-são-joão
	<i>“Legal highs”</i>
	Cogumelos <i>Psilocybe</i>
Síndrome simpatomimética	
Hiper/hipotensão	Cocaína
Taquicardia	Anfetaminas
Excitação neurológica	<i>“Legal highs”</i>
Tremor	
Hiper-reflexia	
Convulsões	
Envenenamento vesicante (agentes formadores de bolhas)	
Conjuntivite	Mostarda nitrogenada
Ceratite	Brometo metílico
Dermatite	
Formação grave de bolhas	

No paciente gravemente enfermo, investigações basais hematológicas e bioquímicas serão necessárias e as estimativas da gasometria arterial também serão necessárias. Uma radiografia torácica normalmente é indicada. Os resultados das investigações hematológicas e bioquímicas podem ser de grande auxílio para fazer o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento. Os testes podem ser realizados e sua frequência dependerá muito do veneno envolvido. Muitos desses testes são apresentados adiante neste capítulo e um resumo geral é encontrado na [Tabela 40.3](#). As investigações toxicológicas podem ser necessárias: em alguns casos, estas podem ser disponibilizadas somente em laboratórios especializados. As amostras usuais necessárias são sangue (note que é necessário sangue total para a medição de carboxi-hemoglobina, metemoglobina, cianeto e vários metais) e urina (50 mL em recipiente universal sem conservante). A urina sempre deve ser fornecida, quando possível, visto que muitos tipos de análise, como as drogas de abuso, são transportadas de modo mais eficiente em amostras urinárias. Alguns desses ensaios são qualitativos, mas podem ser necessários para confirmar a presença de compostos que não são facilmente detectáveis no sangue.

TABELA 40.3 Indicações para medição de drogas e venenos ou outros testes bioquímicos no envenenamento real ou suspeito

Toxina ou medição	Indicações para medição	Interpretação
Anfetaminas (incluindo MDA e MDMA)	Abuso	Testes podem confirmar a exposição
Carbamazepina	1. Dosagem excessiva	Ataxia >12 mg/L (50 µmol/L) Envenenamento grave >40 mg/L (170 µmol/L)
	2. Monitoramento terapêutico	Variação terapêutica 5–10 mg/L (20–40 µmol/L)
Carboxi-hemoglobina	1. Inalação de monóxido de carbono	Podem confirmar a exposição e indicar a gravidade (normal <1%; <5% em fumantes)
	2. Vítimas de incêndio expostas à fumaça	Carboxi-hemoglobina >12% indica potencial para dano pulmonar
	3. Exposição ao cloreto de metileno	O monóxido de carbono é um metabólito do cloreto de metileno (diclorometano)
Cloroquina	Dosagem excessiva acidental ou deliberada	Pode confirmar a ingestão e indicar potencial de toxicidade
Colinesterase (hemácias)	1. Envenenamento agudo por organofosforados	Colinesterase em hemácias <20% do normal indica significativa exposição (em geral por ingestão)
	2. Exposição crônica a organofosforados	Pseudocolinesterase plasmática <50% do normal ajuda a confirmar a exposição, mas é um guia precário de gravidade
Digoxina	1. Digoxina ou dosagem excessiva de digitoxina	Em pacientes com envenenamento, uma concentração sanguínea de digoxina >6 h após dosagem excessiva pode ser usada para guiar a dose do anticorpo específico da digoxina
	2. Detecção de imunorreatividade digitalica na ingestão de glicosídeos cardíacos vegetais	Pode ser usada para confirmar a ingestão, mas não é um guia para a gravidade
	3. Detecção de toxicidade por digitalicos no uso terapêutico	Para confirmar a toxicidade ou subtratamento. Hipopotassemia pode causar sinais de toxicidade com concentrações de digoxina na variação terapêutica
Triagem de abuso de droga	1. Suspeita de toxicidade aguda	Pode confirmar diagnóstico ou necessidade de tratamento
	2. Indicações médico-legais	Pode ser usada para confirmar abstinência (coleta de amostra deve ser supervisionada)
	3. Exames de emprego	Pode excluir de certos tipos de emprego
Etanol	1. Intoxicação grave	Concentrações muito altas (>5.000 mg/L) (110 mmol/L) em um paciente com grave obnubilação podem ser uma indicação para hemodiálise
	2. Intoxicação (real ou possível) em pacientes com lesão cefálica	Baixas concentrações (<1.500 mg/L) (32 mmol/L) ajudam a excluir o etanol como causa de transtorno comportamental ou nível de consciência alterado
	3. Monitoramento do tratamento da intoxicação por metanol ou etilenoglicol	O etanol sanguíneo deve ser mantido em 1.000–2.000 mg/L (22–43 mmol/L) para inibir a álcool desidrogenase
Etilenoglicol	Suspeita de toxicidade	Confirma a presença de etilenoglicol no sangue e monitora o <i>clearance</i> com o tratamento
Ferro	Dosagem excessiva	Ferro sérico >3 mg/L (55 µmol/L) está associado a significativa toxicidade. Em pacientes sem características de envenenamento grave, medições seriadas são úteis na determinação da necessidade de tratamento
Chumbo	1. Suspeita clínica de envenenamento	Pode confirmar toxicidade e indicar necessidade de terapia com antídoto. Pacientes com concentrações sanguíneas >50 µg/dL (2,4 µmol/L) devem ser considerados para tratamento
	2. Monitoramento de exposição industrial	Empregadores devem reduzir a exposição ao chumbo, se a concentração sanguínea do empregado estiver >50 µg/dL. Se >60 µg/dL, o trabalho deve ser suspenso
Lítio	1. Dosagem excessiva aguda	Concentrações plasmáticas podem confirmar a ingestão e indicar possível toxicidade, mas as manifestações clínicas são o principal guia para toxicidade e para necessidade de hemodiálise (o paciente pode estar assintomático com lítio plasmático >5 mmol/L, dependendo do tempo desde a ingestão)
	2. Monitoramento terapêutico	Variação terapêutica de 0,4–1,2 mmol/L (mas veja o texto). Toxicidade no uso terapêutico pode ocorrer em 1,5–2 mmol/L (em geral devido a interações com terapia com diuréticos ou AINES). Toxicidade grave >4 mmol/L
Metanol	Suspeita de toxicidade	Confirma a presença de metanol e monitora o <i>clearance</i> com o tratamento
Opioides	1. Dosagem excessiva	Confirma a presença de metanol no sangue e monitora o <i>clearance</i> com o tratamento
	2. Abuso	Testes podem confirmar a exposição; o tratamento baseia-se na decisão clínica
	3. Toxicidade em pacientes com insuficiência renal	Testes podem confirmar a exposição
Osmolalidade (plasma)	Suspeita de ingestão de metanol ou etilenoglicol	Se não for possível a medição direta de metanol/etilenoglicol, então <i>gap</i> osmolar plasmático pode ser usado como um marcador substituto para a presença de álcool tóxico no sangue. Como o álcool tóxico é metabolizado para ácido, o <i>gap</i> osmolar cai e pode ser normal, se o paciente apresentar-se tardiamente após a ingestão
Paracetamol	1. Dosagem excessiva de paracetamol	Altas concentrações são uma indicação para a administração de antídoto de acordo com o nomograma
		Para excluir coingestão de paracetamol

	2. Paciente comatoso com suspeita de dosagem excessiva do fármaco	
Paraquat	1. Suspeita de ingestão (ou de outra via de exposição)	Concentrações plasmáticas de paraquat podem confirmar a ingestão e gravidade da exposição. Teste positivo de ditonita urina confirma a exposição. O teste de ditonita pode ser realizado no plasma – se positivo, confirma ingestão massiva
Fenobarbital	1. Dosagem excessiva	Toxicidade grave >50 mg/L (215 µmol/L)
	2. Abuso	Concentrações podem estar na faixa de 30–60 mg/L (130–260 µmol/L) com mínimo comprometimento
	3. Monitoramento terapêutico	Variação terapêutica de 19–37 mg/L (80–160 µmol/L)
Fenitoína	1. Dosagem excessiva	Pode ocorrer ataxia em concentrações plasmáticas >30 mg/L
	2. Após dosagem excessiva para decidir quando a terapia deverá ser retomada	Disartria e letargia em >40 mg/L. A concentração plasmática precisa ser corrigida para concentração de albumina
	3. Monitoramento terapêutico	Variação terapêutica de 10–20 mg/L (40–80 µmol/L)
Salicilato (aspirina)	1. Dosagem excessiva de salicilato	Fornecer uma indicação da gravidade e uma ação a ser adotada. Pode indicar a necessidade de hemodiálise se >900 mg/L (6,4 mmol/L)
	2. Paciente comatoso com suspeita de dosagem excessiva do fármaco	Para excluir coingestão de salicilato
Solventes	1. Suspeita de envenenamento em um paciente inconsciente	Pode fornecer o diagnóstico
	2. Transtorno comportamental ou suspeita de abuso	Pode confirmar a exposição
	3. Industrial exposição	Testes podem confirmar a excessiva exposição
Teofilina	1. Dosagem excessiva aguda	Altas concentrações de >80 mg/L (440 µmol/L) em um paciente gravemente sintomático (convulsões, arritmias cardíacas) podem ser indicação para hemoperfusão
	2. Monitoramento terapêutico	Pode ocorrer toxicidade em 30 mg/L (170 µmol/L) na terapia regular (variação terapêutica 10–20 mg/L)
Triagem de toxicologia	1. Suspeita de envenenamento agudo em um paciente inconsciente	Pode fornecer o diagnóstico
	2. Transtorno comportamental devido a abuso ou envenenamento suspeitado	Pode fornecer o diagnóstico
	3. Confirmação de morte do tronco encefálico quando a administração é conhecida ou suspeitada	Presença de fármacos potencialmente tóxicos impede o diagnóstico de morte do tronco encefálico

MDA, 3,4-metilenodioxianfetamina; MDMA, 3,4-metilenodioximetanfetamina; AINE, anti-inflamatório não esteroide.

Os centros de venenos existem atualmente na maioria dos países, com instalações especializadas para provisão de informações sobre a toxicidade de substâncias e sobre o tratamento do envenenamento. A maioria mantém estoques de antídotos especializados, como aqueles para veneno de cobra. Muitos também dispõem de um laboratório analítico e alguns têm instalações de cuidados ao paciente. Normalmente, eles são acessíveis por telefone ou e-mail. No Reino Unido, existem vários centros de venenos que fornecem informação sobre envenenamento: veja Apêndice 40.1.

Tratamento

Quando um paciente em estado crítico se apresenta, a prioridade primária, independente da causa da doença, é estabelecer a via aérea e prover o imediato tratamento de suporte. Pode ser necessária a ressuscitação cardiopulmonar ou o suporte ventilatório urgente. Dependendo do estado do paciente, o questionamento sobre o possível agente envolvido, a obtenção de um antídoto ou de amostras diagnósticas podem representar uma perda de tempo valioso. Em vista da frequência do abuso de opioides, a naloxona (um antagonista opioide) pode ter um papel diagnóstico e ao mesmo tempo terapêutico. Depois de abordar quaisquer problemas imediatos que coloquem a vida em risco, cuidados de suporte total devem ser prestados enquanto são realizadas tentativas para estabelecer o diagnóstico e tratar o envenenamento.

Suporte respiratório

Em pacientes comatosos, a medida mais importante é manter a via aérea e a ventilação de suporte se necessário, uma vez que complicações respiratórias são as causas mais comuns de morte em pacientes inconscientes envenenados. O paciente inconsciente deve ser colocado em posição lateral esquerda (recuperação), a fim de manter a via aérea patente e minimizar o risco de aspiração dos conteúdos gástricos. A observação regular é essencial, uma vez que a ventilação mecânica não raro é necessária.

Suporte cardiovascular

A circulação deve receber suporte a fim de manter a perfusão tecidual e o eletrocardiograma deve ser monitorado, uma vez que disritmias cardíacas são comuns no envenenamento. Agentes antiarrítmicos e agentes inotrópicos podem ser necessários.

Complicações do sistema nervoso central

Uma breve convulsão decorrente de hipóxia cerebral ou de efeito tóxico do veneno não é uma indicação para farmacoterapia anticonvulsante. Porém, se as convulsões forem repetidas ou prolongadas, diazepam é o fármaco de primeira linha. Fármacos como fenitoína, clometiazol e tiopental podem ser necessários, se não houver resposta ao diazepam. No envenenamento por antidepressivos tricíclicos, a administração de bicarbonato de sódio pode aliviar as convulsões. A fenitoína é contraindicada no envenenamento tricíclico porque tanto os tricíclicos quanto a fenitoína são bloqueadores de canal de sódio e estes aumentam o risco de arritmias cardíacas.

Temperatura corporal

A temperatura central deve ser registrada com um termômetro de baixa leitura, uma vez que a hipotermia pode complicar o envenenamento com medicamentos sedativos e antidepressivos. O paciente deve ser envolvido em um cobertor isotérmico, mas normalmente o reaquecimento ativo não é necessário. O prognóstico é melhor do que na hipotermia acidental de outras causas e temperaturas de apenas 22°C são compatíveis com a recuperação completa. Na hipertermia (temperatura retal >39°C), a redução da temperatura corporal é uma prioridade. Dependendo da causa do problema, tratamentos diferentes podem ser necessários. Pacientes hipertérmicos, envenenados com agentes que produzem grave rigidez muscular, podem necessitar de paralisia eletiva com relaxante muscular e ventilação mecânica. A hipertermia maligna ou a síndrome maligna neuroléptica pode ser tratada com dantrolene intravenoso.

Complicações renais

A função renal deve ser monitorada (pode ser necessária a cateterização da bexiga, se houver oligúria ou hipovolemia grave). Pode ocorrer lesão renal aguda em consequência de efeito tóxico direto ou secundário à hemólise aguda com hemoglobinúria ou rabdomiólise com mioglobínúria. Há controvérsia no que se refere a mioglobina e hemoglobina serem ou não diretamente tóxicas aos rins. É mais provável que causem uma lesão obstrutiva; a alcalinização da urina aumenta a excreção da mioglobina e pode prevenir a lesão renal aguda.

Cuidados paliativos gerais

Em pacientes em estado grave, os cuidados paliativos gerais podem salvar vidas. Será necessário virar o paciente regularmente para evitar a necrose por pressão dos tecidos, sendo também necessários os cuidados oculares e bucais.

Descontaminação intestinal

A descontaminação do intestino após a ingestão de venenos é controversa. O xarope de ipeca para induzir a êmese é obsoleto atualmente; existe pouca evidência de que seja eficaz no esvaziamento do estômago. No paciente comatoso, a lavagem gástrica ainda é usada ocasionalmente. No entanto, esse procedimento pode carregar um pouco do veneno até um outro ponto no intestino e agora raramente é recomendado.

O método de descontaminação intestinal mais usado é a administração de carvão ativado, que adsorve quase todas as drogas e venenos. As principais exceções são ferro e lítio, que são mal adsorvidos, assim como álcoois e glicóis, cuja carga molar geralmente excede a capacidade adsorptiva do carvão. Doses repetidas de carvão ativado podem ser usadas para preparações de liberação contínua cuja absorção é retardada e podem também ser usadas para eliminar certos venenos do corpo, se houver significativa reciclagem êntero-hepática (p. ex., carbamazepina e teofilina).

Antídotos

Os antídotos são uma parte importante do tratamento de certos venenos. Em alguns casos (p.ex., paracetamol, opioides, glicosídeos cardíacos, organofosforados e picadas de cobra), podem salvar vidas. No entanto, deve-se notar que o tratamento com antídotos é necessário apenas em uma minoria de envenenamentos. As áreas mais debatidas em relação aos antídotos referem-se à sua eficácia contra o envenenamento “tardio” com paracetamol (quando o paciente se apresenta mais de 12 h após a ingestão) bem como no uso para o tratamento de envenenamentos por metais. Uma lista de antídotos geralmente usados é apresentada na [Tabela 40.4](#).

TABELA 40.4 Antídotos comumente usados

Veneno	Antídoto	Mecanismo de ação
Anticoagulantes (tipo varfarina)	Vitamina K (fitomenadiona)	Antagonista competitivo em local de produção ativa de protrombina no fígado
Benzodiazepínicos	Flumazenil	Antagonista competitivo nos receptores benzodiazepínicos (geralmente não é recomendada pois pode agravar a toxicidade por causar convulsões)
β-bloqueadores	Isoprenalina	Antagonista competitivo em β-receptores
	Glucagon	Estimula a adenil ciclase miocárdica
Monóxido de carbono	Oxigênio (hiperbárico ou normobárico)	Deslocamento competitivo do monóxido de carbono da hemoglobina, da mioglobina e das moléculas citocromo
Cianeto	Edentato de dicobalto	Quelatos de cianeto
	Nitrito de sódio	Forma metemoglobina, que se combina com cianeto
	Tiosulfato de sódio	Substrato para detoxificação enzimática de cianeto
	Hidroxocobalamina	Combina-se com cianeto para formar cianocobalamina
Dígitoxina, digitoxina	Fragmentos de anticorpo Fab	Antídoto forma um complexo inerte com a droga
Etilenoglicol	Etanol	Substrato competitivo para a álcool desidrogenase, alentece a produção de metabólito tóxico
	Fomepizol (4-metil-pirazol)	Inibe a álcool desidrogenase, alentece a produção de metabólito tóxico
Metais pesados (chumbo, mercúrio, arsênico)	ácido 2,3-dimercaptossuccínico (DMSA)	Agente quelante
	2,3-dimercapto-1-propanossulfonato (DMPS)	Agente quelante
	Edentato de cálcio sódico	Agente quelante
	Dimercaprol	Agente quelante
	D-Penicilamina	Agente quelante
	Ácido fluorídrico	Gliconato de cálcio
Sais de ferro	Desferrioxamina	Agente quelante
Metanol	Etanol	Substrato competitivo para a álcool desidrogenase, alentece a produção de metabólito tóxico
	Fomepizol (4-metil-pirazol)	Inibe a álcool desidrogenase, alentece a produção de metabólito tóxico
Metemoglobina	Cloreto de metiltionínio (azul de metileno)	Cofator para redução de metemoglobina por NADPH
	Ácido ascórbico	Agente redutor
Analgésicos narcóticos (heroína, metadona etc.)	Naloxona	Antagonista competitivo em receptores opioides
Organofosforados	Atropina	Antagonista competitivo em receptores de acetilcolina
	Pralidoxima; obidoxima	Reativadores da colinesterase
Paracetamol	Acetilcisteína	Acelera a detoxificação de metabólito potencialmente tóxico
Tálio	Azul de Berlin (prussiano)	Agente quelante

Técnicas de eliminação

Em alguns tipos de envenenamento, são indicadas técnicas de eliminação ativa. Essa abordagem tem uso mais amplo no envenenamento por salicilatos, teofilina, etilenoglicol e metanol. As técnicas incluem doses orais repetidas de carvão ativado, aumento da eliminação renal (pela alcalinização da urina ou diurese), hemoperfusão e hemodiálise. A hemodiálise pode ser necessária para a eliminação do veneno (mais notavelmente no caso de salicilatos, etilenoglicol e metanol) ou para o suporte da função renal. A exsanguineotransfusão pode ser usada em bebês. A diálise peritoneal, a plasmáfereze e a hemofiltração arteriovenosa contínua são menos úteis na remoção de venenos, embora a última seja uma técnica eficaz para suporte da função renal.

VENENOS ESPECÍFICOS

Paracetamol (acetaminofeno)

Embora o paracetamol seja seguro quando administrado na dose recomendada, é potencialmente muito tóxico em dosagem excessiva e, uma vez que é disponibilizado amplamente sem prescrição, atualmente é a causa mais comum de hospitalizações por envenenamento e também por necrose hepática aguda. Causa aproximadamente 150 mortes ao ano na Grã-Bretanha.

Mecanismos

O paracetamol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal superior e a maior parte é metabolizada por conjugação com sulfato ou glicuronato em derivados não tóxicos. No entanto, uma pequena proporção (aproximadamente 8–10%) é metabolizada por uma enzima citocromo P450 específica, CYP2E1, para produzir um intermediário altamente reativo, N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI). Esse metabólito reativo pode ser metabolizado pela conjugação para formar conjugados atóxicos de ácido mercaptúrico, desde que a glutatona esteja presente na célula hepática. Quando uma dose excessiva de paracetamol é ingerida, a taxa de produção de NAPQI pode exaurir as reservas existentes de glutatona e a capacidade do fígado para sintetizar glutatona (Fig. 40.2). Nesse caso, a NAPQI liga-se de modo covalente aos grupos sulfidrila nos hepatócitos, formando um complexo irreversível, que pode resultar em necrose centrilobular aguda do fígado. Visto que o paracetamol também é metabolizado nas células dos túbulos renais, um processo similar pode ocorrer nos rins, levando à lesão renal aguda. Geralmente ocorre pouco dano renal na presença de dano hepático, mas ocasionalmente o dano renal predomina e, raramente, a lesão renal aguda pode ser a característica de apresentação do envenenamento por paracetamol.

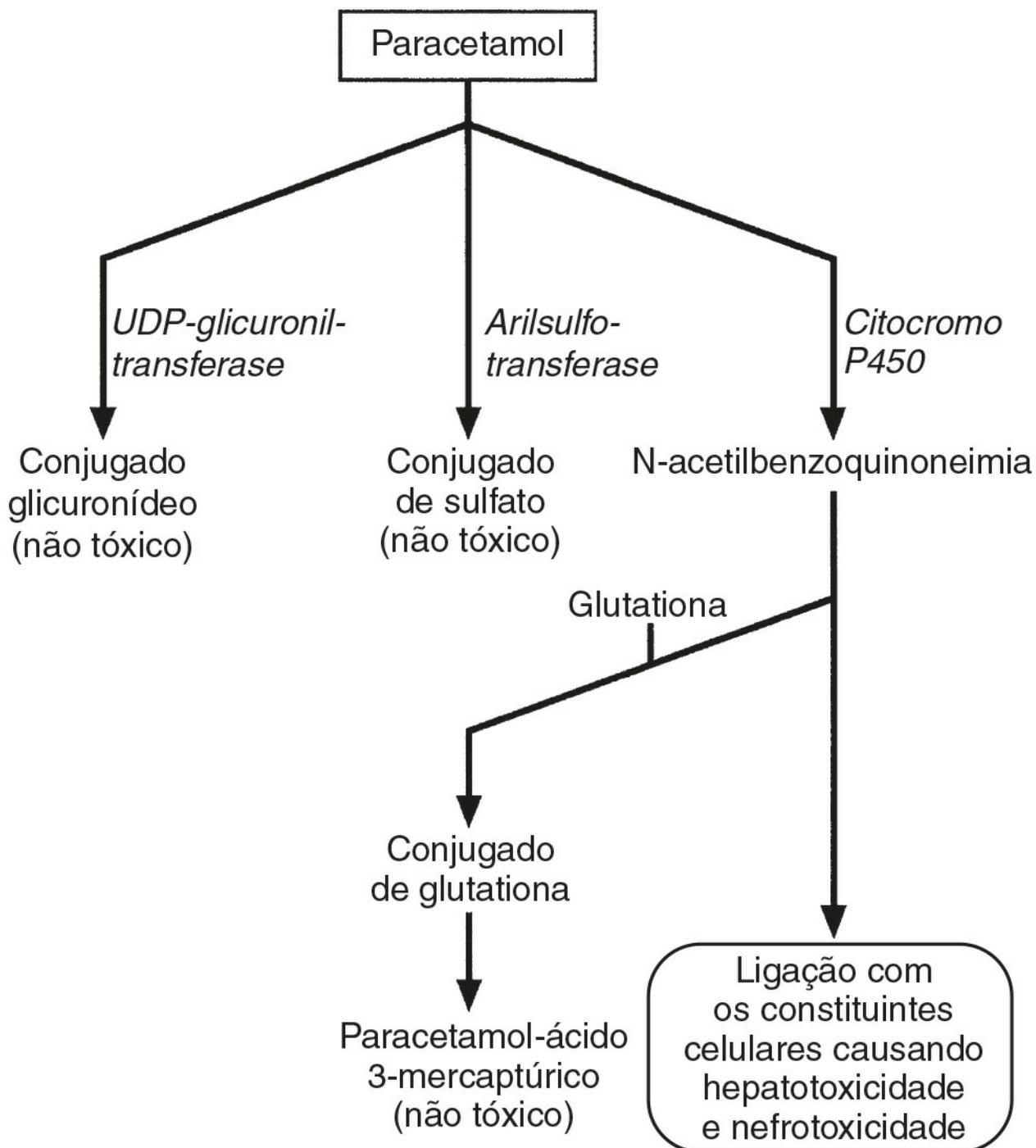


FIGURA 40.2 ■ Metabolismo do paracetamol. A indução da via do citocromo P450 aumenta a produção do metabólito tóxico, N-acetil-*p*-benzoquinoneimina, causando depleção das reservas de glutatona; uma dieta com deficiência de proteína que leva à deficiência de aminoácidos pode tornar a glutatona menos disponível. Em ambos os casos, a toxicidade aumentada pode ser o resultado de uma dose excessiva.

Dose tóxica

O limite terapêutico superior para um adulto, de 4 g ao dia em doses divididas, é geralmente aceito como seguro, mas as doses acima desse limite podem causar grave hepatotoxicidade e possivelmente morte. No entanto, em razão da ampla variação no manejo metabólico do paracetamol pelo corpo, dosagens excessivas muito maiores (>50 g) podem ter pouco efeito em alguns indivíduos, produzindo somente uma pequena elevação nas atividades da aminotransferase plasmática.

Características clínicas

Nas primeiras horas após a ingestão de uma dose excessiva de paracetamol, os sintomas podem ser mínimos, a não ser que tenha sido tomada com outro fármaco, por exemplo em uma formulação composta com dihidrocodeína. Pode haver mal-estar, náusea e vômito. Uma dose excessiva ainda maior pode causar depressão da consciência ou acidose metabólica. Em 24 a 36 horas, pode haver dor no hipocôndrio direito. As atividades da aminotransferase plasmática aumentarão nesse período, mas os valores de pico são um precário indicador de prognóstico. O tempo de protrombina (ou a relação normalizada internacional, INR) é um indicador de prognóstico confiável de hepatotoxicidade grave. Defeitos de hipoglicemia e coagulação podem complicar a insuficiência hepática. Em aproximadamente 48 horas, podem aparecer os primeiros sinais de encefalopatia hepática. A morte geralmente ocorre após cinco ou seis dias.

Tratamento

A administração de um antídoto é mais importante do que o esvaziamento do estômago ou a administração de carvão ativado. Após uma única e aguda dose excessiva, um antídoto deve ser administrado se a concentração plasmática de paracetamol do paciente estiver no limite ou acima da faixa terapêutica do nomograma (Fig. 40.3). A necessidade de tratamento após repetidas doses supratrapêuticas (dosagem excessiva escalonada) não pode ser avaliada com o uso do nomograma e as decisões de tratamento são baseadas na dose ingerida e no peso corporal do paciente. Não devem ser realizadas repetidas estimativas do paracetamol plasmático rotineiramente, mas elas podem ser úteis nos casos duvidosos.

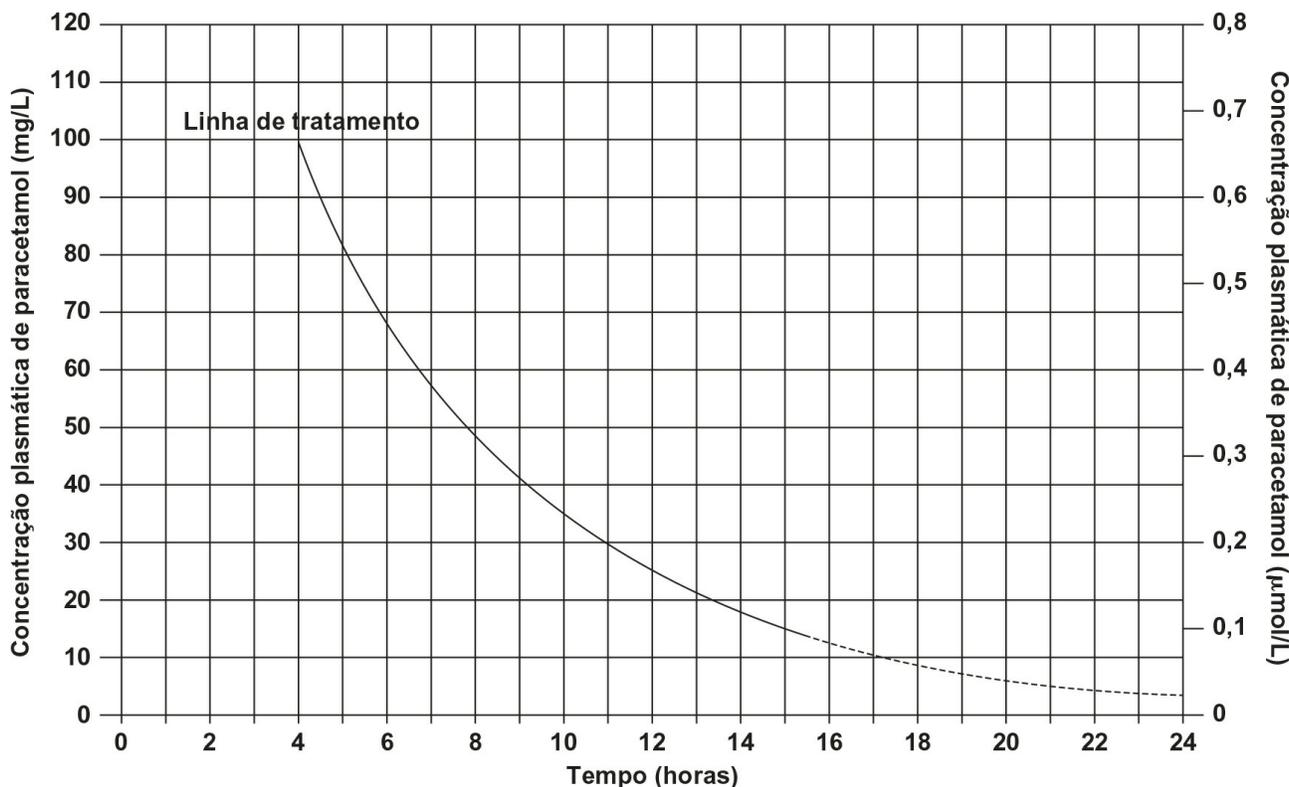


FIGURA 40.3 ■ Nomograma do Reino Unido para o tratamento do envenenamento por paracetamol.

A acetilcisteína é o antídoto de escolha e a via intravenosa é o único método de tratamento confiável em um paciente comatoso ou vomitando. Embora a eficácia da acetilcisteína diminua consideravelmente com o tempo depois de transcorridas 12 horas da ingestão, a administração tardia melhora o resultado até em pacientes com insuficiência hepática estabelecida. A acetilcisteína também deve ser administrada se houver dúvida sobre a hora da dose excessiva ou se esta for desconhecida. Seu principal efeito adverso são as reações anafilactoides, que respondem à administração de anti-histamínicos e à descontinuação ou ao alentecimento da infusão.

Salicilato

Apesar de o uso de aspirina (ácido acetilsalicílico) como analgésico estar diminuindo, o tratamento do envenenamento por salicilato persiste como um dos principais desafios. A dose potencialmente letal em adultos está entre 24 e 30 g, mas pode ocorrer morte em crianças abaixo de 18 meses, a partir de apenas 300 mg. A maioria dos envenenamentos fatais ocorre em idosos, pois eles não têm reservas metabólicas para enfrentar o envenenamento por salicilato e também porque a tentativa de suicídio com aspirina é mais comum na idade avançada. O uso de preparações com aspirina em crianças abaixo de 16 anos de idade é restrito principalmente a indicações reumatológicas por causa do risco da síndrome de Reye em crianças que recebem aspirina para doenças virais. Porém esse risco é muito baixo.

Mecanismos

Os mecanismos envolvidos no envenenamento por salicilato são múltiplos e complexos. As características clínicas se devem principalmente a irritação gastrointestinal, estimulação do centro respiratório causando alcalose respiratória e desacoplamento da fosforilação oxidativa, levando à produção de calor e acidose metabólica. Muitos outros mecanismos também estão envolvidos no envenenamento por salicilato. Estes estão resumidos e correlacionados com as características clínicas na [Figura 40.4](#).

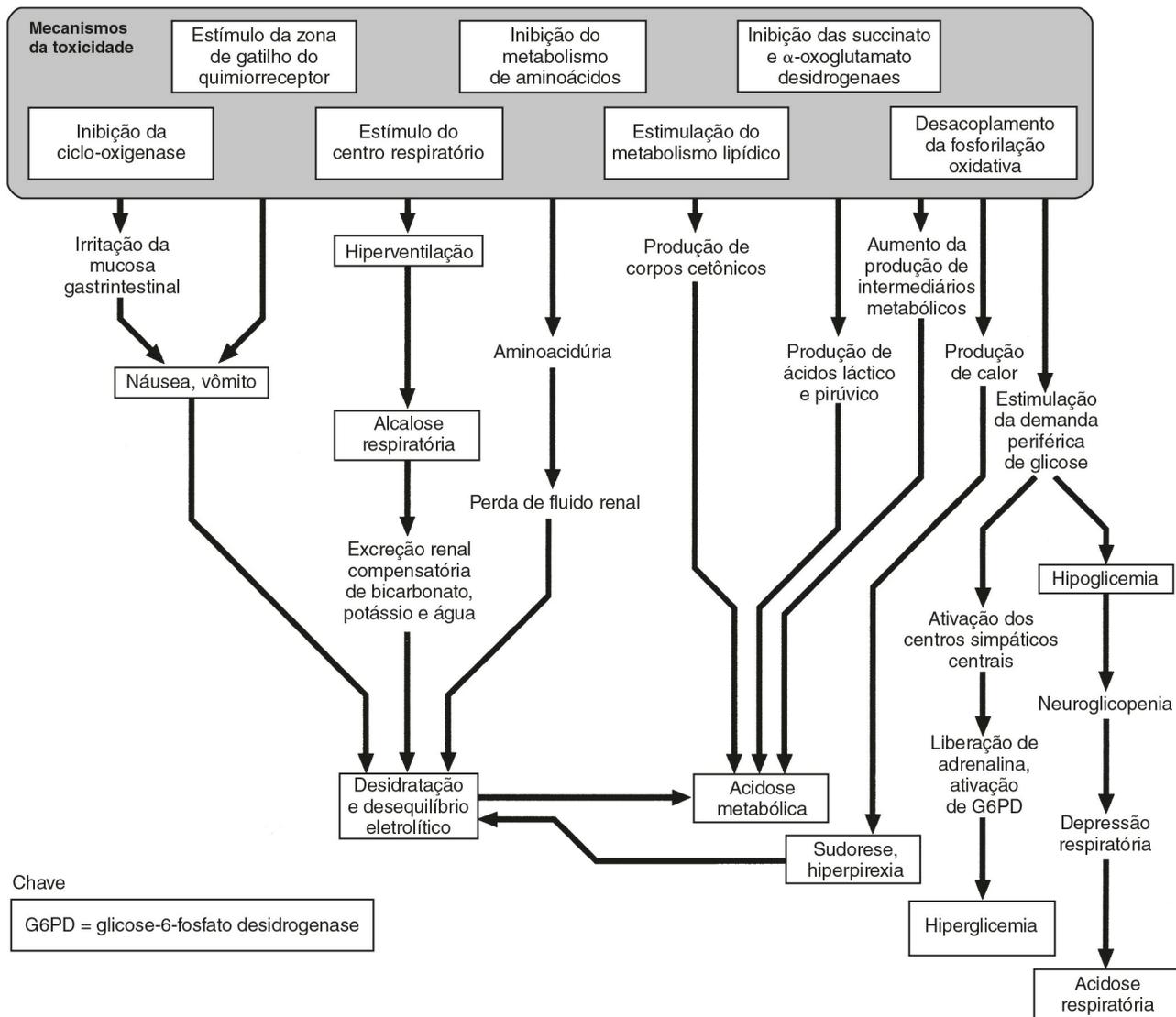


FIGURA 40.4 ■ Efeitos farmacológicos e metabólicos dos salicilatos, que levam a distúrbios bioquímicos e efeitos clínicos.

Características clínicas

O envenenamento por salicilato geralmente se apresenta com náusea e vômito, aumento da taxa e da profundidade da respiração, sudorese, tinido e às vezes surdez. A consciência é preservada inicialmente, mas podem ocorrer confusão, desorientação e perda da consciência, indicando geralmente envenenamento grave com mau prognóstico. O paciente em geral está com grave depleção de volume devido a vômito, hiperventilação e sudorese. A produção excessiva de calor geralmente

causa sudorese compensatória em adultos, mas pode haver hiperpirexia em crianças. Há geralmente acidose metabólica e alcalose respiratória combinadas compensadas, com um $[H^+]$ arterial de 32 a 40 nmol/L (pH 7,4–7,5). Posteriormente, o $[H^+]$ sobe (o pH cai), à medida que a reserva de álcalis diminui, e este é um sinal sério. Em bebês, a acidose metabólica pode predominar desde o início.

A dosagem excessiva de salicilato aumenta a permeabilidade do capilar pulmonar, que, no envenenamento grave, pode causar edema pulmonar não cardiogênico. Esta se apresenta inicialmente como redução da tensão de oxigênio arterial e subsequentemente se torna aparente nas radiografias de tórax. A lesão renal aguda é rara, sendo mais provável sua ocorrência em crianças do que em adultos.

Medições laboratoriais

A concentração plasmática de salicilato deve ser medida à apresentação e depois a intervalos de 4 a 6 horas, até ocorrer queda abaixo da faixa tóxica. Isto é especialmente importante, uma vez que os salicilatos são precipitados em um ambiente ácido e portanto podem ser depositados no estômago, resultando em absorção retardada. As concentrações plasmáticas podem continuar a se elevar por muitas horas, particularmente em dosagens excessivas sérias. A experiência demonstrou que, na maioria dos casos com um resultado fatal, as concentrações plasmáticas de salicilato se elevaram progressivamente após a admissão ao hospital.

Tratamento

O carvão ativado deve ser administrado aos pacientes que se apresentam ao hospital logo após a dosagem excessiva (dentro de 1h) e a segunda dose pode ser administrada se a concentração plasmática de salicilato continuar a se elevar. A lavagem gástrica raramente é indicada, mas pode ser considerada se o paciente se apresentou precocemente ao hospital após ingerir uma dosagem excessiva extrema. Em todos os pacientes sintomáticos, a pressão venosa central deve ser monitorada e a reposição de líquidos, bem como a correção de desequilíbrios eletrolíticos, especialmente hipopotassemia, são prioridades. Pode ser necessário corrigir a hipoglicemia. A eliminação de salicilato pode ser promovida pela administração de bicarbonato de sódio para produzir um pH urinário de $>7,5$ ($[H^+] <32$ nmol/L). Isto foi claramente demonstrado, mas o conceito de “diurese forçada” não é mais usado atualmente, uma vez que a excreção de salicilato não é influenciada pelo volume urinário. Um regime de alcalinização urinária é recomendado se a concentração plasmática de salicilato for maior que 500 mg/L (3,6 mmol/L). A hemodiálise pode ser necessária no envenenamento grave com uma concentração plasmática de salicilato >900 mg/L (6,4 mmol/L), ou, abaixo disto, se complicações estiverem presentes. Além da remoção do salicilato, a hemodiálise também pode corrigir os desequilíbrios ácido-base e eletrolíticos, e portanto é preferida à hemoperfusão com carvão. O tempo de protrombina deve ser medido; raramente ele está prolongado, mas, se estiver, deve-se administrar fitomenadiona (vitamina K) intravenosamente.

Cloroquina

Na dosagem excessiva, esse fármaco pode produzir hipopotassemia ($[K^+]$ geralmente <2 mmol/L), coma, convulsões e colapso cardiovascular súbito. Dosagem excessiva aguda de >5 g, pressão arterial sistólica <85 mmHg, duração do complexo QRS $>0,12$ s e concentração sanguínea de cloroquina >25 μ mol/L são todas consideradas preditores de um resultado fatal. Métodos ativos de remoção, como hemoperfusão e hemodiálise, são ineficazes. A reanimação agressiva com o uso de noradrenalina (norepinefrina) intravenosa e diazepam pode salvar vidas. Após o tratamento, pode ocorrer hiperpotassemia grave, particularmente se foram administrados sais de potássio para corrigir hipopotassemia.

Digoxina

Características clínicas

Digoxina e outros glicosídeos cardíacos, incluindo as toxinas vegetais do oleandro (*Nerium oleander*) e oleandro-amarelo (*Thevetia peruviana*), aumentam a força de contração do miocárdio. A dosagem excessiva aumenta a irritabilidade do músculo ventricular, resultando em extrassístoles, taquicardia ventricular e fibrilação. A condução está diminuída e também pode ocorrer bradicardia sinusal e vários graus de bloqueio. Como a digoxina inibe Na^+,K^+ -ATPase, hiperpotassemia é uma característica do envenenamento por digoxina. Uma concentração plasmática de potássio $>5,3$ mmol/L (na ausência de qualquer outra causa de hiperpotassemia) sugere grave envenenamento com maior probabilidade de toxicidade cardíaca. Ocasionalmente, a própria concentração plasmática de potássio pode se elevar rapidamente para níveis potencialmente fatais e necessita de tratamento urgente.

Outras características clínicas do envenenamento agudo incluem cefaleia, náusea, vômito, desconforto abdominal, confusão, desorientação e visão borrada ou distorção da visão colorida.

Tratamento

O carvão ativado adsorve efetivamente a digoxina e deve ser usado se o paciente não estiver vomitando. A atropina pode reverter a bradicardia. A hiperpotassemia marcada deve ser revertida com insulina e glicose intravenosa. Existe a preocupação de que a administração intravenosa de cálcio para combater os efeitos da hiperpotassemia possa agravar a toxicidade por digoxina: porém, estudos observacionais não demonstram quaisquer efeitos adversos. Sempre que houver evidência de envenenamento grave, como colapso cardiovascular ou hiperpotassemia refratária, fragmentos de anticorpos Fab específicos de digoxina devem ser obtidos urgentemente. Ministrado por via intravenosa em uma dose apropriada, esse tratamento deve produzir reversão dos sinais de toxicidade dentro de 20 a 30 min. Esses anticorpos Fab interferem nos ensaios geralmente disponibilizados para digoxina, assim as medições da concentração de digoxina sérica após o tratamento não serão confiáveis.

Ferro

Toxicidade

A absorção de ferro normalmente é regulada pela mucosa intestinal. Na dosagem excessiva, a medicação que contém ferro é corrosiva e danifica a mucosa, de modo que os íons ferro são absorvidos em quantidades tóxicas. Quando o ferro plasmático excede a capacidade de ligação ao ferro da transferrina, o ferro não ligado circula livremente e pode danificar fígado, rins, sistema cardiovascular e sistema nervoso central, levando à falência de múltiplos órgãos.

As doses tóxicas em termos de conteúdo ferro elementar são:

- envenenamento leve a moderado: >20 mg/kg
- envenenamento grave: >75 mg/kg
- dose letal: >150 mg/kg.

Características clínicas

O curso clínico do envenenamento por ferro pode ser dividido convenientemente em quatro fases. Durante as primeiras 6 horas pode ocorrer vômito, dor abdominal e diarreia, resultantes da irritação direta da mucosa gastrointestinal. O vômito ou as fezes podem ser escuros ou sanguinolentos e podem ter odor metálico. A perda intensa de fluidos pode levar a letargia, convulsões, coma, acidose metabólica e choque. Leucocitose ($>15 \times 10^9/L$) e hiperglicemia ($>8,3 \text{ mmol/L}$) indicam envenenamento grave. Essa fase geralmente se resolve após 6 horas e muitas vezes o paciente fica relativamente bem nas 18 horas seguintes. Em aproximadamente 24 horas, a condição do paciente pode se agravar: isso indica envenenamento grave. As características nessa terceira fase incluem letargia, coma, convulsões, colapso cardiovascular, acidose metabólica, hipoglicemia e insuficiência hepática e renal com anormalidades de coagulação. Finalmente, a quarta fase do envenenamento pode se seguir ao episódio agudo; consiste na formação de estenose que pode levar a uma pequena obstrução intestinal de 2 a 5 semanas após o envenenamento.

Análise

Deve-se extrair sangue de 2 a 6 horas após a ingestão. A medição da concentração sérica de ferro após 6 horas pode subestimar a quantidade de ferro livre por causa da distribuição dentro dos tecidos. As concentrações séricas de ferro em excesso à capacidade total de ligação ao ferro indicam envenenamento grave, mas a estimativa da capacidade de ligação ao ferro pode não ser confiável na dosagem excessiva em razão das deficiências nos métodos empregados. A concentração sérica de ferro 4 horas após ingestão é o guia mais confiável:

- <3 mg/L (55 $\mu\text{mol/L}$): toxicidade leve
- 3 a 5 mg/L (55–90 $\mu\text{mol/L}$): toxicidade moderada
- >5 mg/L (>90 $\mu\text{mol/L}$): grave toxicidade.

Tratamento

Terapia de quelação. A desferroxamina liga o ferro livre e o complexo não tóxico é excretado pelos rins. A decisão de seu uso deve se basear na condição clínica do paciente e na análise laboratorial. Depois da administração da desferroxamina parenteral, os métodos de ensaio colorimétrico para o ferro serão enganosos porque medem tanto o ferro livre como o quelado.

Outros metais

O envenenamento por chumbo, mercúrio, bismuto, tálio ou arsênico é incomum, mas pode surgir da exposição deliberada, acidental ou ocupacional. O envenenamento por chumbo em crianças pode decorrer do transtorno de pica (ingestão de substâncias não alimentares) ou seguir-se ao uso de cosmético de Kohl para os olhos em crianças asiáticas; em adultos geralmente é o resultado da exposição ocupacional.

As características típicas da toxicidade por chumbo são: anemia com pontilhado basófilo de hemácias, fraqueza de músculo periférico, dor abdominal, cólica e constipação, assim como encefalopatia se as concentrações forem altas. O envenenamento crônico pode produzir dificuldades de aprendizagem em crianças. Agentes quelantes, como o ácido 2,3-dimercaptossuccínico (DMSA) e 2,3-dimercaptopropano sulfonato (DMPS), são mais eficazes que os agentes tradicionais de edetato de cálcio sódico e outros agentes quelantes. O DMSA e o DMPS são análogos hidrossolúveis de dimercaprol. O DMSA é mais eficaz na quelação do chumbo, enquanto o DMPS pode ser usado para o mercúrio. Vantagens importantes de DMSA e DMPS sobre os agentes quelantes antigos são a possibilidade de administração oral com um tratamento ambulatorial e a de interferência no metabolismo de zinco e cobre.

Os implantes ortopédicos, como substituições de quadril, podem conter metal de cobalto e cromo. Se o implante estiver em bom funcionamento, as concentrações sanguíneas de metal serão muito baixas. Porém, concentrações elevadas >119 nmol/L (cobalto) ou $>134,5$ nmol/L (cromo) estão associadas à falha de um implante e podem levar a reações teciduais locais, sendo descritos tumores malignos em relatos de casos clínicos. No Reino Unido, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency publicou diretrizes sobre o acompanhamento de pacientes com tipos específicos de implantes de quadril. Recomendam pelo menos uma avaliação anual dos pacientes durante a vida do implante, com avaliações mais frequentes se as concentrações de sangue total ou de cromo ou cobalto estiverem acima dos limites definidos. Não está claro se concentrações sanguíneas elevadas de cobalto ou cromo produzem toxicidade sistêmica na situação de falha da substituição de quadril. No entanto, deve ser considerada a revisão do quadril se elas estiverem persistentemente elevadas.

Organofosforados

O envenenamento por organofosforado é um importante problema de saúde pública no mundo todo, resultando em 200.000 mortes ao ano. A maioria dessas mortes ocorre pela ingestão com intenções suicidas. Em países desenvolvidos, porém, o número de envenenamentos é baixo e as mortes são muito raras. Os envenenamentos mais sérios ocorrem por ingestão; a absorção cutânea e a inalação de *sprays* raramente causam toxicidade séria.

Toxicidade

A toxicidade aguda desses compostos se deve à inibição da enzima acetilcolinesterase por fosforilação, resultando em acúmulo de acetilcolina nas terminações nervosas parassimpáticas pós-ganglionares (receptores muscarínicos), gânglios parassimpáticos (receptores nicotínicos) e junções neuromusculares (receptores nicotínicos). Todos os organofosforados inibem tanto a acetilcolinesterase da hemácia quanto a colinesterase plasmática (pseudocolinesterase) e isto fornece a base para o monitoramento biológico da toxicidade (preferindo-se as medições de hemácias à de toxicidade aguda). Para o monitoramento da exposição ocupacional, a medição regular da atividade plasmática da colinesterase deve ser realizada: uma redução do valor pré-emprego de 30% indica exposição excessiva e o trabalhador deverá ser removido da exposição, dependendo da recuperação da atividade enzimática.

A acetilcolinesterase fosforilada é relativamente estável, o que significa que as características de envenenamento podem persistir por mais tempo do que a presença do organofosforado na corrente sanguínea. A reativação espontânea da enzima depende principalmente da estrutura química do organofosforado. A exposição a compostos, como os dimetilfosfatos e dimetilfosforotioatos, leva à desalquilação da enzima (um processo referido como “envelhecimento”), que torna a enzima inacessível à reativação, espontaneamente ou com a administração de agentes reativadores, como pralidoxima. No envenenamento por carbamatos, a acetilcolinesterase afetada passa por reativação espontânea rápida.

Características clínicas e tratamento

Os sintomas iniciais da exposição aguda a organofosforados não são específicos, mas levam a aspectos mais característicos. No envenenamento leve a moderado pode haver cefaleia, visão borrada, miose, salivação excessiva, lacrimejamento, sudorese, sibilos e letargia. O paciente deve ser mantido sob observação por pelo menos 24 horas. O envenenamento grave pode causar coma, convulsões, paralisia muscular respiratória, bradicardia e hipotensão.

O primeiro passo é manter uma via aérea limpa e assegurar uma ventilação adequada; em seguida deve-se administrar atropina até se alcançar a atropinização, ou seja, frequência cardíaca de >80 /min, secreções inibidas ou pupilas dilatadas.

Pralidoxima (um reativador específico de colinesterase) idealmente deve ser iniciada dentro de 4 horas da exposição. Em pacientes que se apresentam tardiamente ao hospital, a inativação enzimática se torna menos reversível, sendo improvável que a pralidoxima tenha qualquer efeito se administrada após 24 a 36 horas.

O paciente pode recidivar após aparente recuperação, como resultado de miopatia aguda que é distinta da toxicidade aguda ou neuropatia retardada que pode ocorrer após várias semanas. Isto é chamado de “síndrome intermediária”.

Álcoois e glicóis

Uma das características importantes sobre os álcoois, do ponto de vista da química clínica, é que todos eles causam uma elevação do intervalo da osmolalidade; a comparação entre a osmolalidade medida e a calculada pode ser usada para a confirmação precoce da gravidade potencial do envenenamento por álcoois e glicóis.

Etanol (álcool etílico)

O etanol é provavelmente a mais bem conhecida de todas as toxinas. Ocorrem 100 mortes por ano na Inglaterra e no País de Gales em decorrência da toxicidade aguda por álcool, mas os números de mortes por outras causas, incluindo acidentes rodoviários e em local de trabalho, assim como por dano hepático crônico e cânceres, são consideravelmente maiores que isso, sendo o saldo total superior a 25.000 mortes ao ano. Quando o álcool é ingerido de forma aguda, os efeitos sobre o comportamento podem ser observados em concentrações sanguíneas de apenas 200 mg/L (4,3 mmol/L). O desempenho intelectual, o julgamento e a coordenação são progressivamente prejudicados em concentrações sanguíneas crescentes. O limite legal da ingestão para dirigir um veículo motorizado no Reino Unido é de 800 mg/L (17,4 mmol/L). Com 1.600 mg/L (35 mmol/L), a maioria das pessoas mostra acentuado comprometimento da coordenação e obviamente está embriagada. No entanto, indivíduos tolerantes podem ter uma concentração sanguínea de álcool de >5.000 mg/L (110 mmol/L), sem aparente comprometimento comportamental. Em contrapartida, a morte decorrente de toxicidade aguda pode ocorrer em indivíduos não tolerantes com concentrações sanguíneas de etanol na faixa de 2.000 a 3.000 mg/L (43–65 mmol/L). Um resultado fatal decorrente da toxicidade aguda por álcool pode decorrer da depressão cardíaca ou respiratória ou da aspiração de vômito.

Os efeitos do etanol aumentam com os agentes sedativos e hipnóticos e o coma profundo pode ocorrer em um paciente que ingeriu a combinação de uma quantidade relativamente pequena de álcool e uma pequena dosagem excessiva de um benzodiazepínico. A avaliação clínica de um paciente com grave lesão cefálica pode ser confundida com intoxicação por álcool. Em crianças, convulsões e hipoglicemia podem resultar da intoxicação aguda por álcool. O álcool potencializa a hipoglicemia de rebote e pode também causar marcada hipoglicemia em adultos. A cetoacidose alcoólica pode seguir-se a surtos de ingestão pesada de bebidas alcoólicas (Cap. 5).

O etanol diluído aumenta o esvaziamento gástrico, mas as altas concentrações (p. ex., no teor encontrado em bebidas alcoólicas) podem causar irritação gástrica e retardar o esvaziamento do estômago. Em casos raros, a hemodiálise pode ser indicada para remover o etanol da corrente sanguínea, mas cuidados de suporte geralmente são suficientes.

A ingestão pesada de álcool pode levar ao quadro clínico de hepatite alcoólica, com febre, leucocitose e hepatomegalia. A ingestão mais crônica pode levar à hipertrigliceridemia; hiperuricemia também é comum em abusadores crônicos de álcool. Ocorre pseudossíndrome de Cushing em uma proporção de alcoólicos e pode ser acompanhada por miopatia alcoólica. A seqüela patológica mais comum do abuso de álcool a longo prazo é a cirrose alcoólica, que é acompanhada por sinais físicos típicos e por alterações bioquímicas do comprometimento hepático. Pode ocorrer sangramento agudo decorrente de varizes esofágicas rotas. Os testes mais importantes para detecção de abuso crônico, além da detecção de álcool em uma amostra de sangue ou urina matinal, são a atividade plasmática da γ -glutamilttransferase e a concentração de transferrina deficiente em carboidrato (Cap. 13).

O paciente dependente de álcool que descontinua a bebida por causa de um acidente ou hospitalização pode desenvolver a síndrome de abstinência do álcool, em que há risco de convulsões e morte. A irritabilidade inicial pode se transformar em alucinações manifestas, podendo ser necessária a infusão de um medicamento sedativo, como o clometiazol.

Metanol (álcool metílico)

O metanol é um constituinte comum dos anticongelantes de motores de veículos. O combustível de aerodelismo também contém metanol, assim como os produtos limpadores de para-brisas, vernizes e solventes. Apenas 10 mL de metanol puro em crianças e 50 mL em adulto podem ser fatais, causando acidose metabólica profunda, coma, convulsões e cegueira.

A osmolalidade plasmática, o estado ácido-base e a função renal devem ser verificados em todos os pacientes com ingestão de metanol. A medição direta da concentração sanguínea de metanol é preferível à medição da osmolalidade plasmática (que é um indicador substituto), mas pode não estar disponível em um período de tempo clinicamente útil. Se a osmolalidade plasmática estiver normal e não houver acidose (intervalo aniônico e osmolar normal), o tratamento não é necessário. O

metabolismo enzimático de metanol para metabólitos tóxicos pode ser prevenido com fomepizol (4-metilpirazol) ou administração de álcool etílico. A administração de líquidos pode ser necessária para manter uma eliminação urinária adequada de metanol. A acidose deve ser corrigida com bicarbonato de sódio intravenoso. A hemodiálise é indicada se um distúrbio visual estiver presente, houver características de toxicidade ao NSC ou grave acidose metabólica ou ainda se o paciente desenvolver lesão renal aguda.

Etilenoglicol

Etilenoglicol é um constituinte comum de anticongelantes automobilísticos. Se ingerido, tende inicialmente a causar sinais de intoxicação alcoólica seguidos posteriormente por taquicardia, edema pulmonar, convulsões e então lesão renal aguda (Fig. 40.5). A acidose metabólica, a leucocitose, a hipocalcemia e a cristalúria são características, devido principalmente à produção metabólica de oxalato, que então se combina com cálcio. A deposição de oxalato pode levar a meningismo e lesão tubular aguda. A presença de cristais de oxalato de cálcio na urina é típica, sendo uma característica diagnóstica útil.

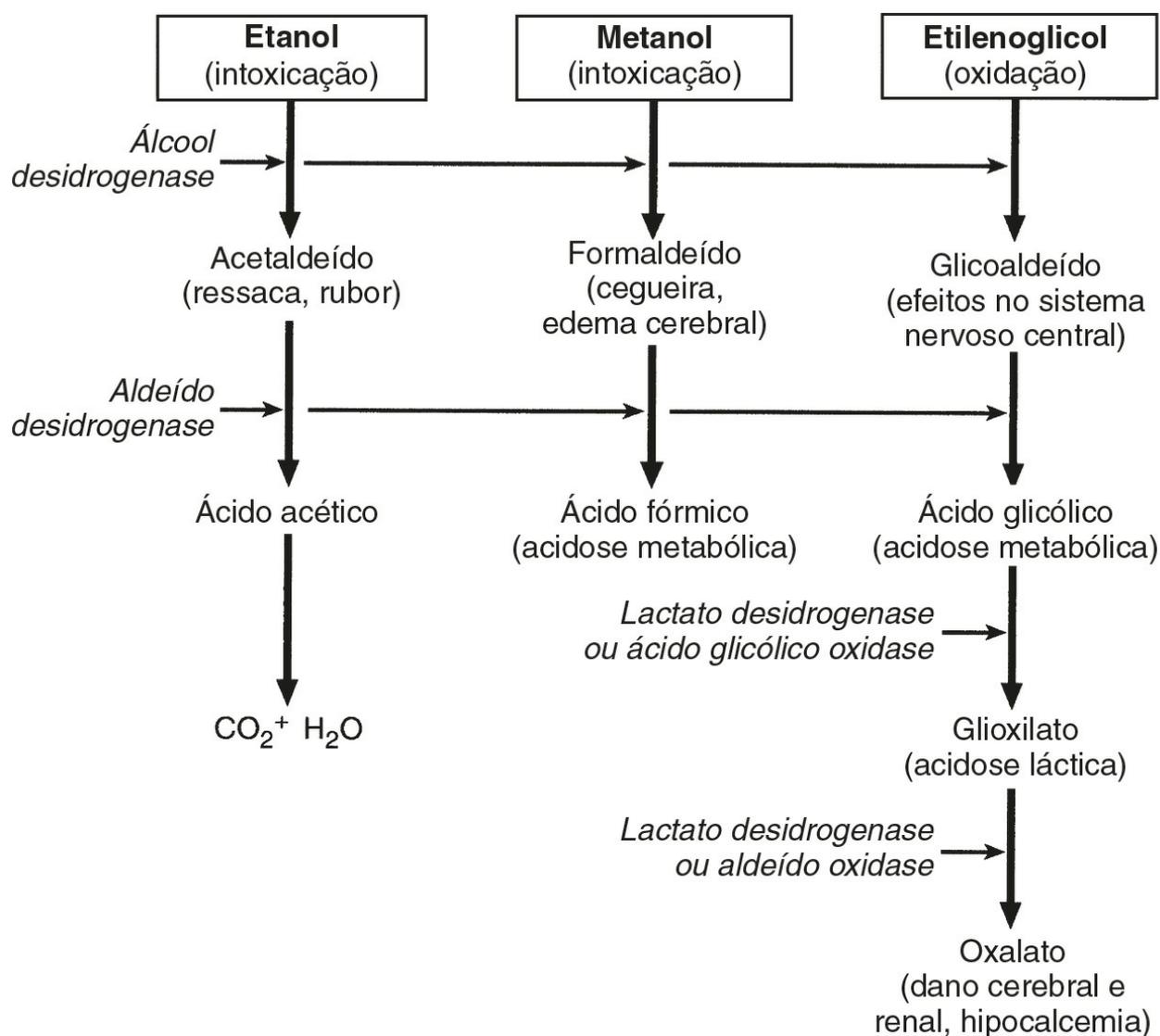


FIGURA 40.5 ■ Metabolismo e efeitos clínicos de etanol, metanol e etilenoglicol. Os efeitos clínicos são apresentados entre parênteses; as enzimas estão em itálico. A maior afinidade do etanol pela álcool desidrogenase é o racional para seu uso como antídoto no envenenamento por outros álcoois. Fomepizol também inibe o metabolismo dos álcoois por sua grande afinidade pela álcool desidrogenase.

Os principais princípios de tratamento são os mesmos do envenenamento por metanol: deve-se retardar o metabolismo do etilenoglicol para metabólitos tóxicos com a administração de fomepizol ou álcool etílico, para corrigir a acidose metabólica e acelerar a eliminação do etilenoglicol, aumentando a eliminação de urina, ou, em casos graves, com o uso de hemodiálise. Além disso, a concentração plasmática de cálcio deve ser monitorada (hipocalcemia deve ser corrigida, se ocorrer), assim como a função renal (na lesão renal aguda pode ser necessária hemodiálise).

Abuso de drogas e substâncias

O abuso de diversas drogas e substâncias químicas é alto e algumas causam sérias complicações médicas. Ocorrem aproximadamente 600 mortes por abuso de opioides, 150 por cocaína e 30 por abuso de substância volátil ao ano no Reino Unido e, embora o abuso de outras substâncias levem a menos mortes, elas continuam a ser uma importante causa de morbidade.

Além da toxicidade por opioides, o tratamento do envenenamento por esse grupo de agentes é principalmente sintomático. A confirmação da exposição muitas vezes é necessária por razões diagnósticas ou médico-legais; a [Tabela 40.5](#) apresenta um guia para os tempos típicos durante os quais os exames de urina permanecem positivos. Os testes rápidos de urina imunologicamente baseados são usados geralmente para o diagnóstico de envenenamento por drogas, como opioides, cocaína, *Cannabis*, anfetamina e metanfetamina (geralmente inclui 3,4-metilenodioximetanfetamina, MDMA). Também são disponibilizados testes para benzodiazepínicos, metadona (que é estruturalmente diferente dos outros opioides e não produz um resultado positivo nos testes para opioides) e fenciclidina (a cetamina terá reação cruzada nesse teste).

TABELA 40.5 Duração dos resultados positivos na urina após uma dose típica tomada por um usuário de droga

Substância	Limite de detecção	Tempo de detecção
Anfetamina	0,25 mg/L	1–2 dias
Barbitúricos	0,5 mg/L	1–3 dias
<i>Cannabis</i>	50–300 µg/L	(mais tempo para o fenobarbital) 2 dias a 3 semanas
Cocaína	0,3 mg/L	(depende do uso e limite estabelecido) 2–3 dias
Codeína	0,25 mg/L	1–2 dias
Di-hidrocodeína	0,25 mg/L	1-2 dias
LSD	0,5 mg/L	2-3 dias
MDMA (“Ecstasy”)	0,1 mg/L	1–2 dias
Metadona	0,25 mg/L	2–5 dias
Morfina	0,5 mg/L	1–2 dias
Propoxifeno	0,3 mg/L	2–4 dias

LSD, ácido lisérgico dietilamida; MDMA, 3,4-metilenodioximetanfetamina.

Anfetaminas

O abuso de anfetaminas é frequente por seus efeitos estimulantes. O sulfato de anfetamina pode ser injetado, inalado ou ingerido por via oral. Metilanfetamina (“cristal”, “meth”, “tina” ou “ice”) vem na forma de cristais que podem ser fumados e a droga é cerca de 20 vezes mais potente que o sulfato de anfetamina, mas tem efeitos similares.

As principais complicações da toxicidade da anfetamina incluem agitação, convulsões, arritmias cardíacas, hipertermia e lesão renal aguda mioglobínica, que pode ser agravada por depleção de volume. Não existe um antídoto farmacológico específico e o tratamento geralmente é de suporte. Sedação e anticonvulsivantes serão necessários para o paciente que está agitado ou em convulsões e a manutenção de uma urina ácida aumenta acentuadamente a excreção de anfetamina e reduz sua meia-vida de eliminação. No entanto, se houver suspeita de rabdomiólise, por exemplo após repetidas crises epiléticas, ou se a atividade plasmática da creatina quinase estiver elevada ou na presença de mioglobínica, então se recomenda a alcalinização da urina para prevenir lesão renal mioglobínica.

3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA)

A 3,4-metilenodioximetanfetamina, também conhecida como ecstasy ou “E”, é um derivado da anfetamina com propriedades diferentes desta; normalmente produz euforia, empatia e um senso subjetivo de mais energia, que é a razão para ter sido popularizada como a “droga da dança”. Sintetizada pela primeira vez em 1914, foi usada brevemente como um agente modificador do humor, mas foi banida no Reino Unido em 1977. As doses usuais (comprimidos ou cápsulas contêm 30 a 150 mg; os usuários tomam entre meia e cinco doses oralmente no decorrer de uma noite) têm poucos efeitos adversos na maioria das pessoas. Os mais comuns são: trismo, taquicardia, sudorese e agitação. Uma pequena proporção de usuários desenvolve dor e rigidez muscular, que podem persistir por uma semana. Quando a droga é tomada antes ou durante exercício extenuante, como antes de dançar, pode levar, em raros casos, a colapso, convulsões e hipertermia aguda, rapidamente seguidos por coagulação intravascular disseminada e rabdomiólise. Já ocorreram mortes após uma única dose.

A razão para o colapso está relacionada à combinação de hiperatividade física e reposição inadequada de fluidos, mas não se sabe por que apenas um pequeno número de indivíduos é afetado. Inicialmente, o tratamento deve ser direcionado à restauração do volume líquido e à redução da temperatura corporal. Dantrolene intravenoso pode ser eficaz. A ingestão de MDMA também pode produzir uma síndrome de serotonina, que se caracteriza por uma tríade de estado mental alterado

(agitação, confusão), hiperatividade neuromuscular (clônus) e instabilidade autonômica (hipertermia, taquicardia). Para prevenir a hipertermia que se torna fatal, paralisação e ventilação podem ser necessárias. Outra complicação do uso de MDMA é a hiponatremia, que ocorre geralmente quando foi ingerido excesso de fluido, mas houve exercício insuficiente para suar o fluido. Isso ocorre porque MDMA causa produção de serotonina, que por sua vez causa a liberação do excesso de arginina-vasopressina (hormônio antidiurético) da hipófise posterior. É provável que o paciente fique confuso e tenha convulsões, mas sua temperatura corporal é normal. O sódio plasmático será <125 mmol/L. O passo mais importante no tratamento é evitar a administração de quaisquer líquidos; a maioria dos pacientes se recupera espontaneamente.

Embora a ingestão de MDMA ocorra porque causa a liberação de grandes quantidades de serotonina no sistema nervoso, que é um dos neurotransmissores responsáveis pelo estado de euforia causado pela droga, isso leva à depleção de serotonina e uma baixa de humor nos dias seguintes é uma consequência bem conhecida do consumo de MDMA. A neurotoxicidade da serotonina foi demonstrada em animais e a redução das capacidades cognitivas, particularmente a memória, foi demonstrada em humanos após o uso intermitente crônico.

Heroína (diamorfina)

O abuso de heroína é comum no Reino Unido, causando mais de 500 mortes por ano. Muitas destas são decorrentes de insuficiência respiratória, que pode ocorrer após o primeiro uso da droga. Usuários experientes podem morrer de depressão respiratória aguda ou aspiração de vômito após a perda de tolerância, após um período de abstinência. A tolerância é perdida rapidamente; a dose necessária pode cair em 10 vezes em um período de 2 a 3 dias de abstinência, de tal forma que a dose que anteriormente produzia euforia pode provar-se fatal.

Os sinais clássicos de toxicidade por opioide consistem em depressão da consciência, que pode se somar a coma profundo, pupilas pequenas ou “localizadas” (a petidina é uma exceção a isto e a atropina no Lomotil®, uma mistura de difenoxilato e atropina, pode causar dilatação das pupilas) e depressão respiratória. O padrão de depressão respiratória induzido por opioide é característico e consiste em alentecimento da respiração, enquanto outros depressores respiratórios tendem a diminuir a profundidade da respiração com menos efeito sobre a frequência. Uma dose adequada de naloxona deve reverter esses sintomas; uma dose inicial pode produzir apenas uma resposta mínima ou parcial e mais doses podem ser necessárias. A presença de outras drogas depressoras do sistema nervoso central ou de outras causas do coma pode mascarar a resposta à naloxona.

Depois de confirmado o diagnóstico de toxicidade por opioide com a administração de naloxona, pode-se optar entre continuar a reversão com uma infusão de naloxona suficiente para manter a respiração espontânea adequada ou ventilar o paciente até a droga ser metabolizada. A diamorfina tem curta meia-vida de eliminação, de 2 a 4 horas, de modo que talvez o tratamento não precise ser prolongado. Outras drogas opioides, como buprenorfina, di-hidrocodeína, metadona e dextropropoxifeno, têm meias-vidas de eliminação consideravelmente mais longas e um período de recuperação mais prolongado deverá ser previsto.

As complicações da dosagem excessiva de heroína incluem pneumonite química devido a aspiração de vômito, edema pulmonar não cardiogênico e rabdomiólise não traumática. Geralmente é levantada a questão de se provocarem sintomas de abstinência de heroína em um usuário com a administração de naloxona; a abstinência de opioide é uma condição não fatal, que, em qualquer caso, tem vida curta em razão da breve duração do efeito de uma única dose de naloxona (10 a 30 min).

Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)

A dietilamida do ácido lisérgico é um alucinógeno sintético, que pode levar à internação do paciente em uma unidade de terapia intensiva por transtornos comportamentais, acidentes ou tentativas de suicídio. Não existe um antídoto específico.

Cocaína

O cloridrato normalmente é aspirado por meio de um canudo ou em uma nota enrolada, enquanto a forma de base livre, em pequenos cristais ou “pedras”, é inspirada diretamente para dentro dos pulmões, acendendo-se uma pedra com um isqueiro. A cocaína produz acentuado vasoespasmó e hipertensão e com mais frequência os pacientes se apresentam aos departamentos de emergência com dor no peito. Podem também apresentar confusão, convulsões, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca aguda ou hemorragia cerebral. Não existe um antídoto específico, mas o diazepam intravenoso alivia a dor torácica e reduz o risco de convulsões. Em seguida, a pressão sanguínea pode ser controlada com agentes como os nitratos intravenosos. Outro tratamento é o de suporte.

Cannabis

Tetrahydrocannabinol, o ingrediente ativo da planta *Cannabis*, combina-se com os receptores no cérebro e periferia para causar efeitos mentais junto com vasodilatação e taquicardia. Os efeitos duram algumas horas, mas a droga pode persistir nos tecidos por um longo tempo. É improvável que a dosagem excessiva aguda seja fatal, mas o uso pesado é cumulativo e pode levar a agitação, alucinações e comportamento paranoide.

O principal componente psicoativo de *Cannabis*, Δ 9-tetra-hidrocanabinol (THC), atinge um pico de concentração no sangue dentro de minutos após ser fumada, mas a rápida absorção pelos tecidos adiposos leva, então, a uma rápida queda. Todavia, um dos principais metabólitos da *Cannabis*, ácido carboxílico 11-nor- Δ 9-tetra-hidrocanabinol (carboxi-THC), é detectável no sangue logo após o uso, persistindo por uma semana ou mais. Imunoensaios não distinguem entre THC ativo e seus metabólitos inativos. Por essa razão, os testes de sangue ou urina podem permanecer positivos por um longo tempo após o consumo de *Cannabis* e não podem ser considerados indícios de intoxicação.

Solventes

O abuso de substância volátil (abuso de solvente, “cola de sapateiro”) é relativamente comum em adolescentes. A maioria obtém a sensação de intoxicação dentro de segundos da inalação e com poucos danos. A substância de abuso mais comum é o tolueno. No entanto, se a dose for muito alta, podem ocorrer coma e convulsões e a inalação do vômito é uma possibilidade. Como as substâncias voláteis (particularmente hidrocarbonetos clorados) sensibilizam o miocárdio às catecolaminas, podem ocorrer arritmias cardíacas e causar um resultado fatal. A carga de butano do isqueiro pode ser inalada diretamente; o gás pode causar asfixia ou seu efeito resfriante pode causar parada cardíaca por meio de inibição vagal.

Complicações crônicas do abuso solvente são incomuns, mas danos cerebral, hepático e renal já foram relatados. A carcinogênese não foi documentada. O tratamento é geralmente sintomático; as arritmias cardíacas podem responder a uma dose intravenosa de um β -bloqueador.

Benzodiazepínicos

Acredita-se amplamente que os benzodiazepínicos não são fatais em dosagem excessiva, mas ocorrem cerca de 200 mortes todos os anos no Reino Unido por depressão respiratória, aspiração de vômito ou hipotermia. Geralmente essas mortes ocorrem quando os benzodiazepínicos são combinados com outros agentes como o etanol. Na maioria dos pacientes com uma dosagem excessiva não complicada de benzodiazepínico, o coma soma-se ao sono profundo com um reflexo do vômito adequado e os reflexos tendíneos preservados assim como resposta aos estímulos dolorosos.

Os pacientes raramente precisam de tratamento em unidade de terapia intensiva, mas algumas vezes a droga é coingerida com etanol, opioides, barbitúricos ou antidepressivos tricíclicos. Pode surgir a questão sobre administrar flumazenil como teste terapêutico ou diagnóstico. A reversão da toxicidade por benzodiazepínicos pode provocar convulsões devido à ingestão simultânea de antidepressivos tricíclicos. Em geral, só deve ser usada em circunstâncias cuidadosamente consideradas.

Teofilina

Características clínicas

A maioria das preparações orais de teofilina são as formulações de liberação contínua. O paciente pode estar assintomático à apresentação. Os sintomas geralmente levam várias horas para se desenvolver e incluem vômito, dor abdominal, hematêmese, irritabilidade e hiperventilação. A taquicardia sinusal é usual e pode haver hipotensão, arritmias cardíacas (com mais frequência taquicardia supraventricular), convulsões, hipopotassemia e hiperglicemia. O coma não é comum. Rabdomiólise e lesão renal aguda são complicações raras.

Tratamento

O carvão ativado em doses repetidas é o tratamento de escolha para o envenenamento grave. Isso é indicado se o paciente apresentar envenenamento clinicamente grave e/ou tiver uma concentração plasmática de teofilina >40 mg/L. No envenenamento com risco de vida, pode-se usar a hemoperfusão com carvão, se disponível.

Antidepressivos

Antidepressivos tricíclicos

A dosagem excessiva aguda com antidepressivos tricíclicos é a causa mais comum de admissões por envenenamento nas unidades de terapia intensiva no Reino Unido. Os mecanismos da toxicidade são complexos e se devem pelo menos a três efeitos farmacológicos:

- um efeito anticolinérgico, que causa esvaziamento gástrico retardado, taquicardia sinusal e midríase
- bloqueio de absorção de noradrenalina em sinapses adrenérgicas, que podem produzir hipotensão
- um efeito do tipo quinidina ou estabilizador de membrana. Em baixas doses, esse último efeito é antiarrítmico, mas, na dosagem excessiva, ele retarda a condução e deprime a contratilidade. O efeito do tipo quinidina alentece o fluxo de sódio dentro das células e é o mecanismo subjacente à toxicidade cardíaca. Pode ser agravado por hipoxemia (Fig. 40.6).

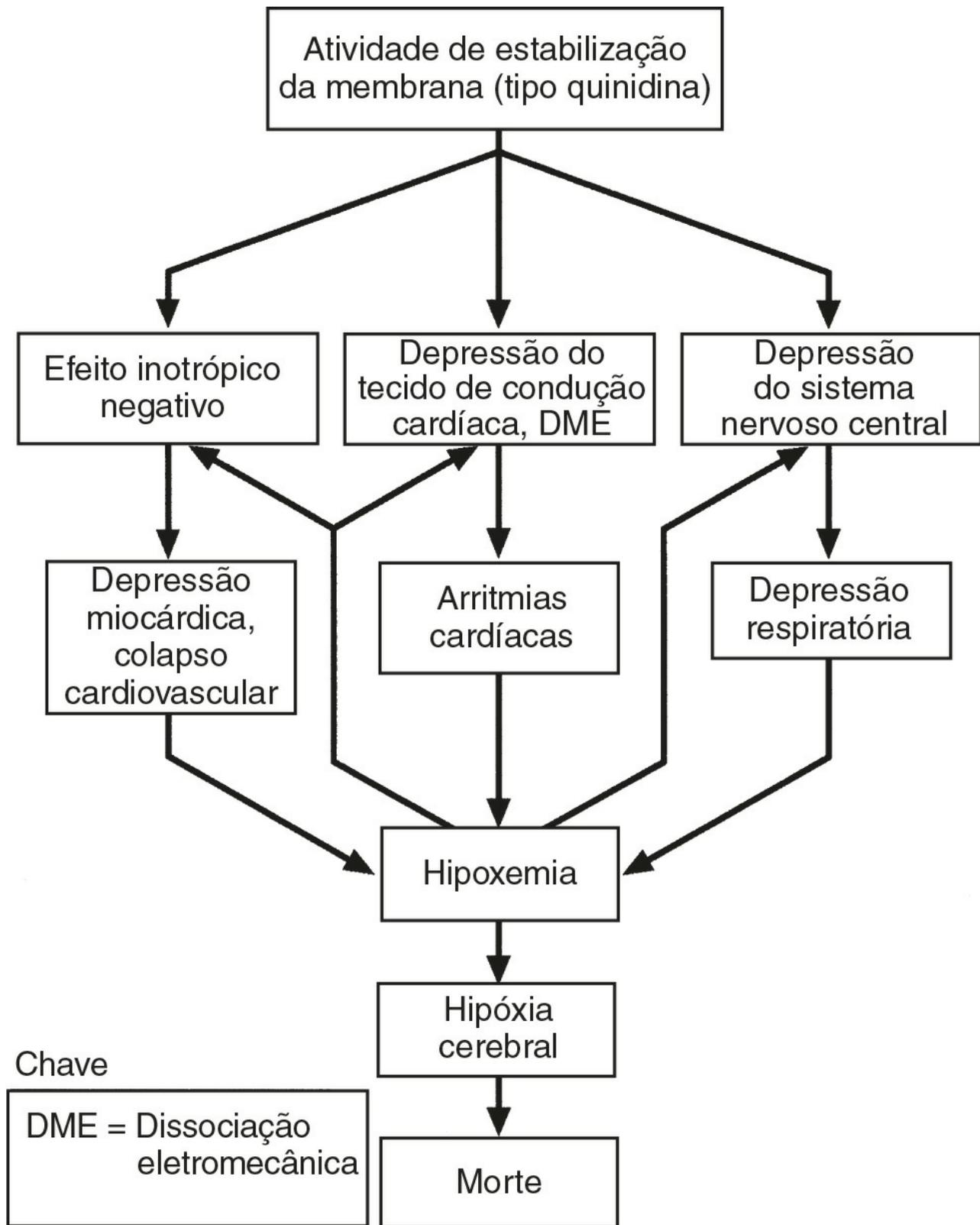


FIGURA 40.6 ■ Mecanismos pelos quais a atividade de estabilização da membrana das drogas pode causar a morte.

Características clínicas. Podem ocorrer náusea inicial, vômito, agitação e alucinações, dando lugar ao coma. Os reflexos tendíneos podem ser uniformes e muito ativos, com reflexos plantares extensores; à medida que o coma se aprofunda, o tônus muscular se torna flácido e os reflexos são perdidos. As pupilas geralmente assumem uma dilatação média em vez de amplamente dilatadas. As convulsões são comuns e pode ocorrer depressão respiratória.

As complicações mais sérias e potencialmente fatais são as arritmias cardíacas (com mais frequência bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular, que pode ser seguida por assistolia) e hipotensão profunda, que pode se somar à dissociação eletromecânica. Pode ocorrer edema pulmonar. O eletrocardiograma (ECG) mostra uma taquicardia sinusal e pode haver um bloqueio padrão de ramo direito. Uma duração do QRS >100 ms é considerada o melhor indicador de risco de toxicidade cardíaca.

Tratamento. O estado cardiopulmonar deve ser avaliado urgentemente e a reanimação é iniciada, se necessário. O envenenamento é potencialmente reversível, desde que não tenha ocorrido dano cerebral hipóxico. No envenenamento significativo, o tratamento mais importante é a alcalinização com bicarbonato de sódio intravenoso, com vistas a um $[H^+]$ sanguíneo de 32 nmol/L (pH 7,5). Este é indicado mesmo na ausência de acidose quando há prolongamento da duração do QRS no ECG, ocorrendo arritmias cardíacas ou hipotensão resistente. Convulsões devem ser tratadas com benzodiazepínicos. Se recorrentes, podem ser necessários fenobarbital ou tiopentona em um ambiente de cuidados críticos. Fenitoína não é indicada, uma vez que tanto os tricíclicos quanto a fenitoína bloqueiam os canais de sódio cardíacos. No envenenamento potencialmente fatal, a terapia com emulsão lipídica (p. ex., intralipídica) pode ser considerada; esta age como um reservatório de lipídios na circulação que podem “capturar” a droga e reduzir a concentração no receptor.

Inibidores da monoamina oxidase

Toxicidade. Várias drogas e alimentos são proibidos para pacientes que tomam inibidores da monoamina oxidase para prevenir uma reação de “queijo” bem conhecida, que consiste na elevação súbita e grave da pressão sanguínea devido à liberação provocada por tiramina de noradrenalina.

A dosagem excessiva dos inibidores de monoamina oxidase produz sintomas que se acumulam durante 12 a 24 horas, com contrações musculares que progridem para espasmos musculares disseminados, trismo e opistótono. A pressão sanguínea pode variar entre hipotensão e moderada hipertensão; há geralmente taquicardia sinusal e o paciente está quente ao toque, com sudorese profusa e pupilas dilatadas fixas. A temperatura central pode se elevar abruptamente, levando à morte por hipertermia. Os espasmos musculares podem levar à rabdomiólise, que pode causar lesão renal aguda. Pode ocorrer coagulação intravascular disseminada como uma complicação da hipertermia.

Tratamento. Se a temperatura retal se elevar acima de 39°C, o paciente deve ser eletivamente paralisado com pancurônio e mecanicamente ventilado por 12 a 24 horas tanto para reduzir a geração de calor através do espasmo muscular (e assim corrigir hipertermia) como para prevenir rabdomiólise. A hipotensão geralmente é secundária à hipovolemia, mas a dopamina pode ser tentada se a reposição de líquidos falhar em restaurar a pressão sanguínea.

Outros antidepressivos

Lofepramina. Este fármaco tricíclico é metabolizado para desipramina, mas a toxicidade na dosagem excessiva em geral é relativamente leve e as mortes são raras.

Trazodona. Este fármaco não é quimicamente relacionado aos antidepressivos tricíclicos. A toxicidade geralmente é leve, com sonolência, tontura e algumas vezes coma.

Venlafaxina. Este fármaco é menos cardiotoxíco do que os antidepressivos tricíclicos, mas pode causar convulsões na dosagem excessiva.

Fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, paroxetina. Esses inibidores da receptação de serotonina raramente causam séria toxicidade na dosagem excessiva, embora possa ocorrer síndrome da serotonina leve, além de poderem interagir com outros fármacos para produzir uma síndrome da serotonina. O tratamento é sintomático.

Citalopram. Esse inibidor da recaptação da serotonina é mais cardiotoxíco do que outros, produzindo o prolongamento do intervalo QT.

Lítio

Toxicidade

O lítio é eliminado pelos rins e a função renal reduzida pode levar ao seu acúmulo. A faixa terapêutica é estreita (concentração plasmática de 0,8 a 1,2 mmol/L no tratamento de hipomania ou mania no transtorno bipolar de humor; 0,4 a 1,0 mmol/L para profilaxia: note que o sangue não deve ser coletado dentro de uma sonda de heparina de lítio). A toxicidade no uso terapêutico pode ser causada por alterações no equilíbrio hídrico ou eletrolítico (particularmente devido à redução na

ingestão de fluidos ou ao aumento da perda de líquidos por diarreia ou vômito). A terapia com diuréticos ou anti-inflamatórios não esteroides também pode causar toxicidade por reduzir a excreção de lítio.

Características clínicas

Os sintomas de toxicidade incluem confusão, agitação, sonolência, tremor, hiper-reflexia, hipertonia, ataxia, vômito, convulsões e, raramente, alterações eletrocardiográficas, diabetes insípido e lesão renal aguda. No envenenamento agudo, concentrações séricas >5 mmol/L podem estar associadas a sintomas mínimos e a meia-vida de eliminação é relativamente rápida. O desenvolvimento de sintomas neurológicos acentuados é uma indicação de eliminação ativa. As mortes decorrentes do envenenamento por lítio são raras, mas o comprometimento neurológico pode ser permanente.

Tratamento

O lítio não é adsorvido pelo carvão ativado, mas é prontamente excretado pelos rins e uma alta eliminação urinária deve ser assegurada. A diurese salina aumenta a excreção de lítio, mas não a alcalinização da urina.

Em um paciente sintomático com altas concentrações séricas de lítio após uma dosagem excessiva aguda, a hemodiálise deve ser considerada. Embora removido por hemodiálise de modo eficiente, o lítio possui um grande volume de distribuição que induz à elevação de “rebote” nas concentrações plasmáticas, podendo ser necessárias repetidas diálises. A diálise peritoneal é muito menos eficaz.

Cianeto

O cianeto pode ser rapidamente fatal. Pode ser inalado como cianeto de hidrogênio (seja na forma pura, como um gás industrial, seja como um produto de combustão em casos de inalação de fumaça) ou entrar no corpo por ingestão de sais de cianeto ou hidrólise intestinal de glicosídeos cianogênicos (p. ex., após ingestão de grande quantidade de caroços de frutas ou sementes de maçã) ou por absorção cutânea de sais de cianeto nas situações industriais.

O cianeto age como um asfixiante químico, bloqueando rapidamente a utilização de oxigênio celular, de modo que a função cerebral e a circulação são velozmente prejudicadas com desenvolvimento de acidose metabólica. Os sinais iniciais incluem hiperventilação e taquicardia, mas logo sobrevêm coma, cianose e convulsões. São essenciais o diagnóstico e a intervenção rápidos. Um alto conteúdo de oxigênio inspirado (ou oxigênio hiperbárico, se disponível) é um tratamento eficaz, embora seu modo de ação não seja claro, que talvez seja decorrente de um deslocamento simples de cianeto. Quando o diagnóstico é certo, edetato de dicobalto pode ser administrado por via intravenosa por um minuto, repetido quando necessário, e é um antídoto eficaz. Embora relativamente atóxico quando administrado a um paciente envenenado com cianeto, esse antídoto pode produzir graves reações anafilactoides com edema laríngeo e convulsões se administrado a um paciente que não foi envenenado por cianeto. O curso de ação mais seguro é não administrar o antídoto a não ser que o nível de consciência do paciente esteja deteriorando. Outro grupo de antídotos (nitrito de amila e nitrito de sódio) age pela produção de metemoglobina e cada molécula pode ligar quatro íons cianeto. O tiosulfato de sódio age para neutralizar o cianeto pela doação de um grupo enxofre para produzir tiocianato de sódio, em uma reação que é catalisada por rodanese.

Pode também ocorrer toxicidade subaguda ou crônica por cianeto durante terapia prolongada com nitroprussiato. O principal aspecto clínico é a acidose láctica – se esta não estiver presente então a toxicidade por cianeto pode ser descartada. A medição do cianeto geralmente não é necessária: uma rápida melhora deve ocorrer após a administração de tiosulfato de sódio por via intravenosa. Outros antídotos para o cianeto não são indicados.

Monóxido de carbono

Toxicidade

O monóxido de carbono é um gás incolor e inodoro produzido por combustão de compostos contendo carbono. Tem grande afinidade pela hemoglobina e pelas enzimas citocromo e é altamente tóxico porque age como um asfixiante químico. Responde por cerca de 50 mortes ao ano no Reino Unido, decorrentes da liberação de produtos de combustão (combustíveis gasosos, sólidos ou líquidos) na casa ou exposição à fumaça de incêndio.

Apenas 0,1% de monóxido de carbono no ar inspirado pode ser fatal por um período de várias horas, enquanto 1% pode ser fatal em minutos. A toxicidade se deve principalmente à combinação de monóxido de carbono com hemoglobina para formar carboxi-hemoglobina, mas também se deve à interferência na absorção celular de oxigênio como resultado de sua combinação com as enzimas citocromo. A carboxi-hemoglobina no sangue tem meia-vida de cerca de 4 horas se o paciente estiver respirando ar. A meia-vida está acentuadamente reduzida (para 1h) se o paciente estiver respirando 100% de oxigênio e está

ainda mais reduzida (para 20 min.) se o paciente estiver respirando oxigênio em uma câmara hiperbárica a 2,5 atmosferas, mas a eficácia do oxigênio hiperbárico na diminuição da toxicidade de monóxido de carbono é calorosamente debatida.

Características clínicas

Os sintomas de exposição são pouco específicos: letargia, náusea, cefaleia, sonolência e hiperventilação, levando a vômito, colapso, coma e convulsões. Pessoas idosas podem apresentar acidente vascular encefálico ou exacerbação de doença arterial coronariana precipitada pela reduzida capacidade de transporte de oxigênio do sangue. Pode ocorrer rabdomiólise traumática. Se a fonte de exposição não for aparente, o diagnóstico pode também não ser aparente. Depois de diagnosticado ou suspeitado, deve-se procurar evidência, por exemplo, de mau funcionamento do tubo condutor de uma lareira ou aquecedor, bem como de fumaça de escapamento de motor. Uma rara causa é a exposição ao cloreto de metileno, que é metabolizado para monóxido de carbono por meio do retículo endoplasmático liso hepático.

Os sinais físicos específicos são mínimos; a cor “vermelho-cereja” da carboxi-hemoglobina geralmente é notada apenas no pós-morte. O diagnóstico da exposição deve ser feita pela medição da carboxi-hemoglobina em uma amostra de sangue total. A correlação da porcentagem de carboxi-hemoglobina com efeitos clínicos é pobre, sendo complicada pelo desaparecimento do monóxido de carbono do sangue após a exposição, enquanto os efeitos clínicos podem permanecer por mais tempo. No entanto, os valores normais em indivíduos não fumantes são <1% e em fumantes, <5%. O monóxido de carbono é produzido durante o catabolismo dos tetrapirróis e a hemólise grave na anemia hemolítica pode, raramente, produzir carboxi-hemoglobina que pode chegar a 8%.

O tratamento é feito por remoção da exposição, reanimação se necessário e imediata administração de uma elevada concentração de oxigênio inspirado. Deve-se coletar sangue o mais cedo possível para a estimativa da carboxi-hemoglobina. O papel da terapia com oxigênio hiperbárico no envenenamento por monóxido de carbono é controverso, mas ela deve ser considerada no envenenamento com risco de vida, se o tratamento estiver disponível.

Metemoglobinemia

Causas

As causas mais importantes da metemoglobinemia com risco de vida e com probabilidade de se apresentarem com sintomas agudos, são:

- anilina
- nitrito de sódio ou potássio
- nitrito de amila ou butila
- nitrato de sódio ou potássio
- clorato de sódio ou potássio.

Os nitritos são os formadores mais potentes de metemoglobina que os nitratos, mas estes podem ser convertidos em nitritos pelas bactérias intestinais. Os nitritos inalados (nitritos amila e butila) produzem pouca metemoglobina, a não ser que o líquido seja engolido, quando então pode ocorrer grave toxicidade. Muitos fármacos, incluindo sulfonamidas, dapsona e anestésicos locais, podem aumentar a produção de metemoglobina, mas é improvável que produzam concentrações excedendo 30%. Deve-se também notar que a causa pode ser iatrogênica, por exemplo nitrito de sódio administrado para envenenamento por cianeto.

Sintomas

Em baixas concentrações, o paciente pode estar profundamente cianótico, mas assintomático, e não necessitará de tratamento. Em altas concentrações, o paciente pode ficar dispneico ao esforço e ter hipotensão postural. Em concentrações severamente tóxicas, o paciente não consegue firmar-se e fica comatoso. Arritmias cardíacas e convulsões podem ocorrer e progredir para parada cardiorrespiratória. A metemoglobinemia deve ser suspeitada se a pele tiver aparência cianótica, azulada ou acinzentada: o sangue pode estar com coloração escura ou marrom-chocolate. Essa alteração de cor ocorre em concentrações de metemoglobina de 15 a 20%, mas os sintomas clínicos aparecem apenas em valores >20 a 30%, enquanto é provável que a consciência seja perdida acima de 50%. A morte é comum acima de 70%.

Tratamento

Além das medidas de suporte, que devem incluir 100% de oxigênio, a metemoglobinemia pode ser revertida pela administração intravenosa de cloreto de metiltionínio (azul de metileno). Este deve ser administrado apenas aos pacientes sintomáticos. Quando a causa é o envenenamento por clorato, é improvável que o azul de metileno reverta a

metemoglobinemia, embora o ácido ascórbico possa ser administrado. Em casos extremos, a exsanguineotransfusão pode ser usada, embora o sangue transfundido também possa se tornar afetado e prolongar a metemoglobinemia. O oxigênio hiperbárico, se disponível, pode permitir que suficiente oxigênio seja transportado em solução no plasma para manter a vida.

Toxinas vegetais e fúngicas

A maioria das plantas não é tóxica e a maior parte das ingestões de material vegetal na infância não induz a toxicidade. No entanto, muitas plantas contêm agentes químicos potencialmente venenosos quando elas são ingeridas acidentalmente por crianças ou consumidas como alimentos por adultos; além disso, é provável a ocorrência de ingestão suicida ou homicida. Dois exemplos já foram apresentados neste capítulo: *Thevetia* e oleandro contêm glicosídeos cardíacos e as sementes de numerosas variedades contêm glicosídeos cianogênicos, que podem causar envenenamento por cianeto se forem ingeridos sementes ou caroços suficientes. Outros venenos vegetais potencialmente graves estão incluídos na [Tabela 40.6](#).

TABELA 40.6 Plantas que causam envenenamento potencialmente sério

Planta	Princípio tóxico	Quantidade possivelmente fatal (no adulto)
Akee (fruta verde)	Hipoglicina	Uma fruta
Sementes de maçã ou pera (<i>Malus, Pyrus</i> spp.)	Amigdalina (glicosídeo cianogênico)	100 sementes
Óleo de rícino (<i>Ricinus communis</i>)	Ricina	Dois grãos
Cogumelo da morte (<i>Amanita phalloides</i>)	Amanitina, faloidina (ciclopeptídeos)	Um cogumelo
Cogumelos <i>Galerina</i> spp.	Ciclopeptídeo tipo amanitina	Um cogumelo
Cogumelos <i>Gyromitra</i> spp.	Monometil-hidrazina	Um cogumelo
Azevinho (<i>Ilex aquifolium</i>)	Ilicina	30 bagas
Jequiriti (<i>Abrus precatorius</i>)	Abrina	Um grão
Oleandro (<i>Nerium oleander</i>)	Oleandrina (glicosídeo cardíaco)	Uma folha
Caroço de damasco (<i>Prunus</i> spp.)	Amigdalina (glicosídeo cianogênico)	30 caroços
Cicuta (<i>Oenanthe crocata</i>)	Enantotoxina	Várias folhas ou uma raiz
Teixo (<i>Taxus baccata</i>)	Taxinas A e B	50 agulhas

O envenenamento fúngico agudo com mais frequência surge da ingestão de espécies tóxicas confundidas com espécies comestíveis. Muitos cogumelos podem causar sintomas gastrintestinais logo após ingestão, porém a maioria destes não está associada a envenenamento grave; uma regra geral é ser improvável que os envenenamentos por cogumelos, com sintomas que começam <6 h após a ingestão, se devam a espécies altamente tóxicas. Algumas espécies, especialmente *Coprinus atramentarius*, podem produzir uma reação do tipo Antabuso[®] se ingeridas com álcool, porque contêm uma substância química que inibe a aldeído desidrogenase.

O grupo mais importante de cogumelos venenosos inclui aqueles que contêm ciclopeptídeos conhecidos como amanitinas (*Amanita phalloides*, *A. verna*, *A. virosa* e algumas espécies de *Galerina* e *Lepiota*). Após um período inicial de diarreia intensa, que se inicia 6 a 12 horas após a ingestão, o paciente pode desenvolver insuficiência hepática fulminante: um único cogumelo pode causar morte e a taxa de mortalidade decorrente da ingestão é de 20%. Outra espécie de cogumelo venenoso importante e potencialmente fatal é *Gyromitra esculenta*, que contém giromitrina. Se esta substância química não for previamente removida por evaporação ou fervura, pode resultar grave toxicidade da conversão metabólica da giromitrina em monometil-hidrazina, que é um inibidor competitivo de piridoxal fosfato. Os sintomas iniciam-se subitamente 6 a 12 horas após a ingestão e consistem em cefaleia, vômito, diarreia e convulsões. Pode também ocorrer dano hepático. As espécies de cogumelo *Cortinarius* contêm a toxina orelanina que causa lesão renal aguda, que pode requerer terapia de substituição renal, após uma fase inicial latente, assintomática, de vários dias.

CONCLUSÃO

Este capítulo resume causas, mecanismos e tratamento dos tipos mais importantes de envenenamento humano. Os venenos – drogas, substâncias químicas e toxinas vegetais e animais – podem interromper as funções fisiológicas e bioquímicas do corpo de várias maneiras notáveis. Muitas toxinas individuais produzem um padrão clínico e bioquímico característico de dano (“toxíndrome”), que algumas vezes fornece a chave para o diagnóstico. O tratamento envolve cuidados de suporte, descontaminação e, em alguns casos, o uso de antídotos específicos. O laboratório de bioquímica clínica pode se envolver na identificação e quantificação de venenos e também no monitoramento de respostas bioquímicas após o envenenamento; a

comunicação próxima entre clínicos e bioquímicos é necessária para diagnóstico e tratamento eficientes dos muitos tipos de envenenamento.

AGRADECIMENTO

Gostaria de agradecer a contribuição do falecido John A. Henry, que escreveu o capítulo das edições anteriores deste livro.

Leitura complementar

Baselt RC. Disposition of toxic drugs e chemicals in man. 9th ed Seal Beach, CA: Biomedical Publications; 2011.

Obra de referência sobre níveis tóxicos e fatais de drogas e venenos.

Dart RC. Medical toxicology. 3rd ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Texto amplo e abrangente sobre o envenenamento humano.

Hathaway GJ, Proctor NH. Proctor e Hughes' chemical hazards of the workplace. 5th ed London: John Wiley; 2004.

Livro útil e prático sobre toxinas industriais.

Vale A., Mucklow J., editors. Medicine 2012;40:41-104 e 40:105-66.

Essas duas publicações do periódico Medicine são dedicadas ao envenenamento.

APÊNDICE 40.1: CENTROS DE VENENOS

TOXBASE, a primeira base de dados de toxicologia clínica do National Poisons Information Services no Reino Unido, é disponibilizada na internet aos usuários registrados em: www.toxbase.org. Ela dá informações sobre a rotina de diagnóstico, tratamento e conduta para pacientes expostos a drogas, produtos domésticos e industriais, assim como a produtos químicos agrícolas.

Informações e conselho especializado sobre o tratamento do envenenamento estão disponíveis no National Poisons Information Service do Reino Unido por telefone todo dia e noite: Tel: 0844 892 0111 (julho de 2013).

O auxílio na identificação de cápsulas ou comprimidos pode estar disponível em um centro regional de informações sobre medicamentos.

Efeitos metabólicos dos tumores

Wassif S. Wassif • James E. East

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Tumores carcinoídes

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Neoplasia endócrina múltipla tipo 2

Outras síndromes familiares associadas com neoplasia endócrina múltipla

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA MALIGNIDADE

Introdução

Síndromes paraneoplásicas

Caquexia do câncer

SEQUELAS ENDÓCRINAS DE TUMORES E SEU TRATAMENTO

Efeitos sobre o crescimento somático

Consequências da terapia na reprodução

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

Tumores podem exercer efeitos metabólicos no hospedeiro através de uma larga variedade de mecanismos. Alguns dos distúrbios metabólicos relacionados aos tumores estão diretamente relacionados a um hormônio ou outra substância secretada pelo tumor. Tal secreção hormonal pode ser derivada da própria linhagem celular da qual o tumor se originou ou pode ser inadequada ou “ectópica”. Na última década, técnicas genéticas moleculares têm auxiliado na caracterização dos tumores e têm explicado como tecidos neoplásicos podem secretar hormônios que não estão tipicamente associados com os mesmos. Distúrbios metabólicos podem também surgir não especificamente, na ausência de secreção hormonal ou fenômeno imunológico, por exemplo devido a carga tumoral que compromete o metabolismo do hospedeiro ou devido a efeitos de aceleração da renovação celular do hospedeiro. Reações autoimunes evocadas por antígenos tumorais também podem originar efeitos sistêmicos e estão cada vez mais implicadas na etiologia de várias síndromes relacionadas a tumores ou paraneoplásicas. O reconhecimento e a caracterização dos anticorpos que compartilham antígenos tumorais do hospedeiro e que desempenham um papel proeminente nas síndromes paraneoplásicas têm avançado sua utilização tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento.

Os avanços científicos abriram rapidamente novas possibilidades para a gestão dos tumores, mesmo em estágios avançados, onde anteriormente apenas observação e cuidados paliativos eram adotados. A bioquímica clínica representa um

papel fundamental tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento do tratamento.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Células neuroendócrinas podem ser identificadas pela produção de um hormônio neurotransmissor, neuromodulador ou neuropeptídeo. Os tumores neuroendócrinos (TNES) distinguem-se pela sua capacidade de secretar peptídeos, causando síndromes endócrinas características. O sistema gastroenteropancreático apresenta componentes neuroendócrinos difusos e TNES comumente surgem a partir desses tecidos, mais de 50% sendo o carcinóide.

Tumores carcinóides

Carcinóides são TNES derivados de células enterocromafins, principalmente em intestino (~80% no íleo), brônquios principais e, raramente, outros tecidos, incluindo os ovários, timo, pâncreas e tireoide. Todos os tumores carcinóides apresentam um padrão semelhante de expressão neuroendócrina e podem conter ou secretar aminas, peptídeos ou prostaglandinas. A síndrome carcinóide é o resultado clínico da liberação sistêmica dessas substâncias, principalmente a serotonina.

Apresentação clínica

A incidência de tumores carcinóides encontrados em *post-mortem* tem estimativa elevada como um em 150, enquanto que a síndrome carcinóide ocorre apenas em cerca de um em cada 50.000 indivíduos, indicando que a maioria dos tumores parecem ser não secretores. Os produtos de carcinóides intestinais primários são metabolizados no fígado antes de serem liberados para a circulação sistêmica: o desenvolvimento da síndrome carcinóide em pacientes com um tumor gastrointestinal, por conseguinte, indica a presença de metástases hepáticas. Os tumores carcinóides brônquicos (~10% do total) e de outros tecidos secretam produtos diretamente para a circulação sistêmica e podem ser associados a síndrome carcinóide, sem a presença de metástases. As principais características clínicas da síndrome carcinóide são rubor e diarreia (Quadro 41.1). A diarreia tende a ser do tipo secretora e, por isso, a perda de peso é comum. Pacientes que ruborizam repetidamente podem, com o tempo, desenvolver uma aparência cianótica telangiectásica, que persiste. Chiado pode ocorrer, causado por broncoconstrição transitente, que é comumente associada à carcinóide brônquica. Hipertensão não é uma característica típica da síndrome carcinóide; hipotensão é mais comum. A síndrome carcinóide é também associada com fibrose; intestino, retroperíneo (e também a uretra), pulmões e coração podem ser todos afetados. A fibrose não está ligada diretamente à serotonina, mas a fatores de crescimento mitogênicos que promovem a proliferação de fibroblastos. O triptofano é precursor de serotonina e de ácido nicotínico. Portanto, na síndrome carcinóide, a produção excessiva de serotonina pode provocar deficiência de nicotinamida, manifestando-se como pelagra e como dermatite às áreas expostas ao sol. Crise carcinóide tem sido descrita em certas circunstâncias como anestesia, biópsia de fígado e após quimioterapia combinada. Manifesta-se com rubor extremo, diarreia explosiva, pressão sanguínea lábil e irregularidades no ritmo cardíaco, incluindo assístole.

QUADRO 41.1

Características clínicas da síndrome carcinóide

- Rubor 70% (normalmente sem suor)
- Diarreia 50%
- Dor abdominal intermitente 40%
- Doença valvular do coração (~20% de apresentação)
- Palpitações
- Chiado
- Telangiectasias faciais
- Lesões cutâneas pelagroides

Metabolismo da serotonina

A etapa limitante da taxa de biossíntese de serotonina é a hidroxilação, pela triptofano hidroxilase, de triptofano para 5-hidroxitriptofano (5-HTP); este último é descarboxilado para se obter 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) (Fig. 41.1). 5-hidroxitriptamina é estocada em grânulos neurosecretórios ou secretada na corrente sanguínea. A deaminação oxidativa, catalisada pela monoamina oxidase e pelo aldeído desidrogenase, inativa 5-HT a ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), o qual é excretado pela urina.

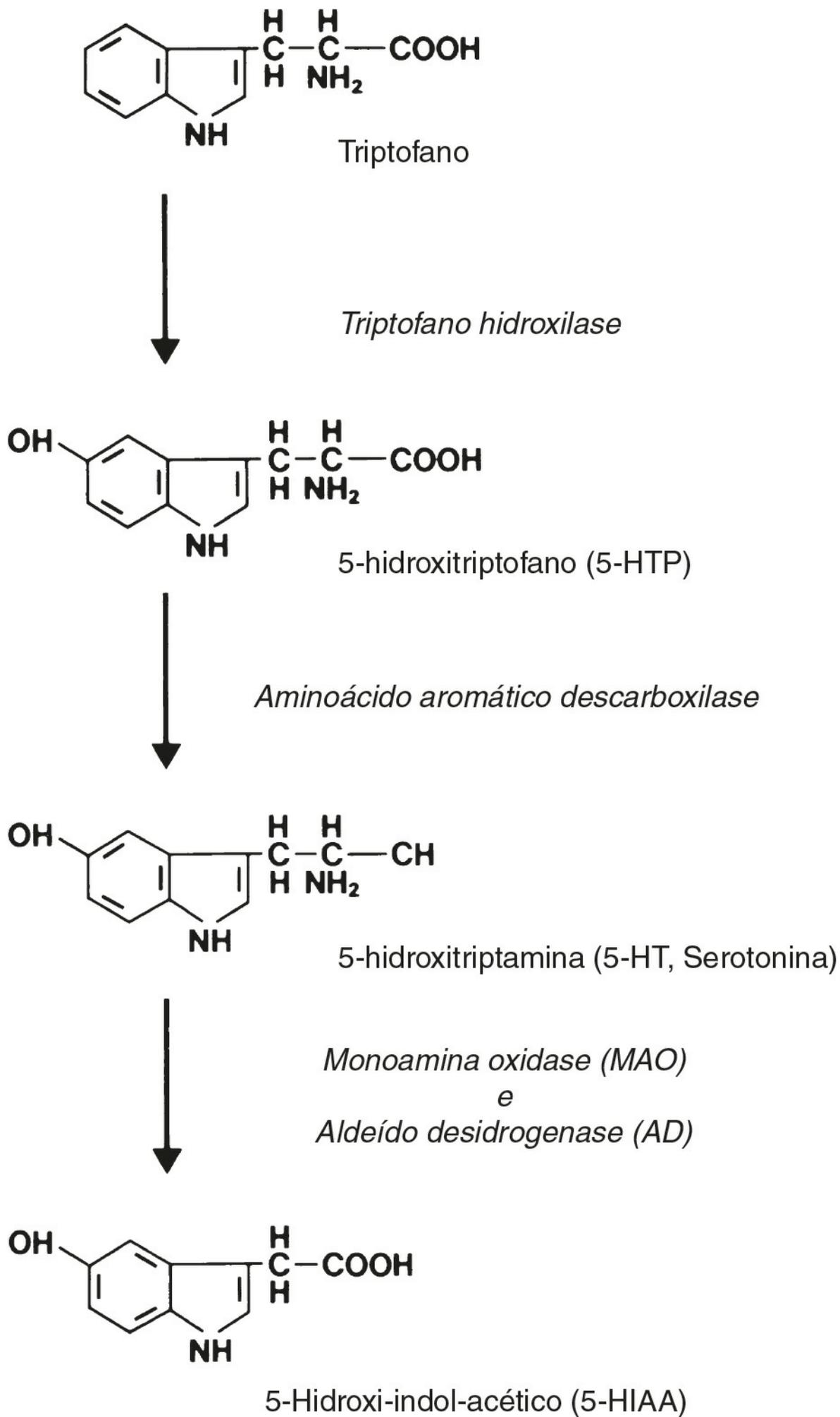


FIGURA 41.1 ■ Via da síntese e metabolismo de 5-hidroxitriptamina.

A excreção normal de 5-HIAA é $<50\mu\text{mol}/24\text{h}$. Em pacientes com carcinoides típicos, 99% do 5-HT metabolizado e 5-HTP são excretados como 5-HIAA. A excreção urinária de 5-HIAA gira em torno de $150\text{-}1.500\mu\text{mol}/24\text{h}$, geralmente excede $500\mu\text{mol}/24\text{h}$ e ocasionalmente é mais elevado que $3.000\mu\text{mol}/24\text{h}$. Tumores carcinoides do cólon e do reto não contêm as enzimas hidroxilases ou descarboxilases e, portanto, não formam 5-HTP ou 5-HT. Um pequeno número de pacientes apresenta tumores “atípicos”. Tais pacientes excretam grandes quantidades de 5-HTP e 5-HT pela urina. Acredita-se que tais tumores, normalmente o bronquial, são deficientes em descarboxilase dopa, não sendo capazes de converter 5-HTP a 5-HT, sendo que tal forma é secretada para a corrente sanguínea. Alguns 5-HTP são convertidos a 5-HT e subsequentemente a 5-HIAA em locais extra renais; alguns são descarboxilados nos rins e excretados pela urina como 5-HT e alguns escapam da descarboxilação e são excretados diretamente pela urina. Portanto, pacientes com tumores carcinoides atípicos apresentam um aumento exacerbado da excreção de 5-HTP e 5-HT e somente um aumento moderado na excreção de 5-HIAA.

Mesmos naqueles pacientes com tumores que produzem predominantemente 5-HTP, 5-HIAA urinário constitui 50-60% do 5-hidroxi-indols urinário total e valores aumentados são encontrados em quase todos os pacientes.

Investigação laboratorial

O indicador mais sensível da renovação de serotonina e seus metabólitos é a dosagem de 5-HIAA em amostra de urina de 24h. Várias substâncias da dieta podem interferir na dosagem de 5-HIAA e devem ser evitadas por três dias antes do exame e durante a coleta de amostra de urina (Quadro 41.2). O teste não é completamente específico e resultados negativos são esperados em pacientes com tumores não secretores e aqueles tumores do intestino posterior que não produzem 5-HT.

QUADRO 41.2

Substâncias que podem interferir com a dosagem de ácido 5-hidroxi-indol-acético

Alimentos ricos em serotonina

- Bananas, berinjela, ameixas, abacaxi, kiwi, nozes, castanhas de noqueira, pecans, abacates

Aumento artefactual de 5-HIAA

- Guafanesina (guaiaicolato glicérol) contido em alguns medicamentos para a tosse, paracetamol, fluorouracil, metisergida, naproxeno, cafeína

Diminuição artefactual de 5-HIAA

- Salicilatos, L-DOPA, metildopa, aspirina, fenotiazinas, hormônio adrenocorticotrófico

Cromogranina A (CgA) é uma proteína de 48 kDa distribuída em densos grânulos de células neuroendócrinas, sendo que sua concentração plasmática mais elevada foi encontrada em pacientes com tumores carcinoides. De acordo com relatórios, apresenta sensibilidade de 75-85% e especificidade de 84-95% no diagnóstico de síndrome carcinoide. Ela não é dependente da secreção de serotonina e é particularmente útil em pacientes com tumores carcinoides não secretores ou atípicos e, como sua concentração reflete a carga tumoral, esta pode ser utilizada como marcador para monitoramento da resposta ao tratamento. Resultados falsos positivos podem ser vistos em falha hepática e renal, gastrite atrófica, terapia inibitória da bomba de prótons e na doença inflamatória de intestino. Cânceres de próstata, que podem apresentar um componente neuroendócrino significativo, mielomas, exercício, trauma e hipertensão também podem elevar as concentrações de CgA.

Diagnóstico por imagem

Em tumores carcinoides isolados, em que a excisão cirúrgica é uma opção de tratamento, localização anatômica pode ser útil. Modalidades de imagem convencionais incluem tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e espectroscopia por emissão de prótons (PET). Uma opção mais específica seria o uso de cintilografia para receptor de somatostatina, por exemplo utilizando $^{111}\text{In-DTPA-pentetreótido}$ (Octreoscan®), que se liga a receptores de somatostatina no tumor.

Tratamento

Tumores circunscritos podem ser removidos por ressecção cirúrgica. Para pacientes com significativa doença metastática hepática, a ablação por radiofrequência ou embolização hepática, sozinhas ou em combinação com quimioterapia intra-arterial (quimioembolização), enquanto não curativa, podem promover palição significativa. Análogos de somatostatina têm sido utilizados efetivamente no tratamento de sintomas da síndrome carcinoide.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA

Síndromes de neoplasia endócrina múltipla (NEM) são doenças caracterizadas pela hiperfunção patológica de dois ou mais órgãos endócrinos. Têm sido classificadas em duas distintas doenças: NEM tipo 1 (NEM1) e NEM tipo 2 (NEM2), sendo NEM2 subdividido em três principais variantes ([Quadro 41.3](#)).

QUADRO 41.3

Síndromes associadas a neoplasia endócrina múltipla

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

- Adenoma paratireoide
- Tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos
- Tumores da pituitária anterior

Neoplasia endócrina múltipla tipo 2

NEM 2A

- Carcinoma medular da tireoide
- Fecromocitoma
- Doença da paratireoide

NEM 2B

- Carcinoma medular da tireoide
- Fecromocitoma
- Ausência de doença na tireoide
- Neuromas das mucosas e ganglioneuramatose intestinal
- Hábito marfanoide

NEM 2A variantes

- NEM2A com amiloidose líquem cutânea ou doença de Hirschsprung

Carcinoma medular da tireoide somente

Dois defeitos genéticos distintos contribuem para a tumorigenese nas síndromes NEM: na NEM1, a inativação (perda de função) de um gene supressor de tumor é a responsável, enquanto que a NEM2 é causada por superativação (ganho de função ou superexpressão) de um proto-oncogene. Um gene supressor de tumor retém a proliferação celular e tumores são estimulados por mutações inativadoras ou deleções em tais genes, que resulta na ausência do produto gênico ou em produto gênico não funcional. Em contraste, um proto-oncogene (a versão não mutada normal de um oncogene) pode ser convertido a um oncogene, que pode provocar proliferação celular ou desregulação do crescimento celular quando superexpresso.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) normalmente se manifesta após a primeira década de vida, sendo que a maioria dos homens e mulheres desenvolvem sintomas nas quarta e terceira décadas de vida, respectivamente. Normalmente, os tumores NEM1 aparecem duas décadas antes do que os tumores endócrinos isolados.

Doença da Paratireoide

O hiperparatireoidismo primário (HPT) é a endocrinopatia mais frequente em NEM1 e é a mais comum que chama a atenção dos médicos para a doença. Ela ocorre em 90% dos indivíduos afetados entre 20 e 25 anos, chegando a quase 100% na idade de 50 anos. No entanto, a própria NEM1 é rara, sendo responsável por apenas 2-4% dos pacientes com HPT. Não há nenhuma diferença de sexo na prevalência de NEM1 comparado com a proporção de três mulheres para um homem no hiperparatireoidismo esporádico. O hiperparatireoidismo é frequentemente encontrado durante a segunda década de vida durante a triagem imediata de membros da família de um paciente com comprovado diagnóstico de NEM1. As características patológicas são aquelas de hiperplasia difusa ou assimétrica, com todas as quatro glândulas envolvidas (embora talvez não todas no mesmo grau) ou com adenomas múltiplos. A investigação e o tratamento de HPT são discutidos no [Capítulo 6](#).

Tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos

Tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) são os tumores mais frequentes em NEM1, afetando cerca de 60% dos pacientes. Geralmente se apresentam entre a segunda e quinta décadas, a menos que seja diagnosticado anteriormente por triagem. Aproximadamente metade dos tumores são gastrinomas. A síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) é intensa, intratável, múltipla e recorrente da doença úlcera péptica causada por um tumor que secreta gastrina, o qual pode estar localizado no duodeno ou pâncreas. A maioria dos gastrinomas associados com NEM1 está no duodeno, onde eles são muitas vezes pequenos (<0,5 cm de diâmetro) e múltiplos. Uma vez que as células que secretam a gastrina não sejam normalmente

encontradas no duodeno ou pâncreas, gastrinomas nestes sítios devem ser considerados ectópicos e potencialmente malignos, independentemente do seu grau histológico. A síndrome clínica não difere da observada com gastrinomas não NEM1. A extrema hipersecreção de ácido gástrico pode ser associada com a inativação da lipase pancreática, o que resulta em má absorção de gordura e esteatorreia. Hiperparatireoidismo em NEM1 pode exacerbar a hipergastrinemia. O diagnóstico pode ser realizado através da demonstração de um aumento da secreção de ácido gástrico simultaneamente com concentrações elevadas de gastrina no plasma. A infusão de secretina (2 U/kg) pode causar produção aumentada de gastrina naqueles pacientes cujos valores basais são contraditórios. Excelentes tratamentos estão agora disponíveis para a conduta médica da úlcera péptica, utilizando-se antagonistas dos receptores H_2 da histamina ou inibidores da bomba de prótons.

Outros TNE-GEPs incluem insulinomas, tumores secretores de peptídeos vasoativos intestinais (VIPomas) e glucagonomas. Suas características clínicas são discutidas no [Capítulo 12](#).

A cromogranina A é útil especialmente como um marcador de tumores do intestino médio, na investigação dos TNE-GEPs. O transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) é um peptídeo composto por 116 aminoácidos distribuídos nos tecidos nervoso e endócrino, sendo que suas funções fisiológicas podem incluir a regulação da alimentação e da resposta ao estresse psicológico. É produzido por vários tumores celulares de ilhotas e tem um uso particular como um marcador na investigação de TNEs de origem pancreática. A dosagem de um painel inicial de hormônios intestinais pode também ser útil.

Tumores pituitários

A verdadeira prevalência de tumores da hipófise anterior em NEM1 não é clara. Entre 30 e 50% dos pacientes com NEM1 desenvolvem tumores na pituitária anterior. Enquanto alguns são não funcionais, aproximadamente 60% secretam prolactina, 25% secretam hormônio de crescimento (GH) e 5% secretam ACTH. Ocasionalmente, a secreção excessiva de GH e cortisol em NEM1 é o resultado da secreção ectópica de GHRH e de ACTH, respectivamente, por exemplo, por uma ilhota pancreática ou por um tumor carcinóide. É importante identificar tais pacientes, a fim de assegurar a terapêutica adequada.

A investigação e gestão dos tumores hipofisários em pacientes com NEM1 é semelhante a de outros tumores da hipófise e é discutido em detalhes no [Capítulo 18](#).

Tumores carcinóides do intestino anterior

Os tumores carcinóides ocorrem mais frequentemente em pacientes com NEM1 do que na população em geral; cerca de 10% dos pacientes NEM1 são afetados. Em contraste com tumores carcinóides esporádicos, que são predominantemente derivados do intestino médio e intestino posterior, tumores carcinóides NEM1 são normalmente derivados principalmente do intestino anterior. Tumores carcinóides do intestino anterior raramente secretam serotonina, hormônios peptídicos ou calcitonina e são geralmente considerados como clinicamente não funcionais.

Tumores adrenais

Lesões no córtex adrenal são comuns na NEM1: 20-40% dos pacientes são afetados, principalmente com tumores bilaterais. Entretanto, a maioria não é funcional, são clinicamente silenciosos e raramente requerem tratamento. As síndromes de Cushing e Conn são raras em NEM1.

Tumorigênese em NEM1

NEM1 é o resultado de uma mutação que inativa o gene *MEN-1*, um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 11q13. Tal gene é composto por 10 exons e codifica uma proteína nuclear de 610 aminoácidos denominada “menin”. A “menin” interage com um diverso grupo de fatores de transcrição e corretores, incluindo JunD, sugerindo um papel na transcrição genética, na replicação do DNA e no controle do ciclo celular. Estudos de mapeamento genético indicam uma perda da heterozigose somática em concordância com a hipótese dos “dois eventos”. O primeiro seria uma mutação genética deixando a pessoa heterozigota para o gene mutante *MEN-1*, predispondo-a ao desenvolvimento do tumor. Uma inativação somática do alelo não afetado ocorre posteriormente (segundo evento), permitindo o desenvolvimento de tumores associados a NEM1.

Diagnóstico de NEM1

Ocasionalmente, NEM1 pode ocorrer sem um histórico familiar reconhecido. Alguns podem ser pacientes cujos parentes tenham falecido antes de desenvolverem qualquer uma das manifestações de NEM1: poucos podem apresentar NEM1 causada por duas mutações somáticas como descrito anteriormente. Algumas vezes é difícil realizar a distinção entre tumores esporádicos e NEM1, mas um início precoce e a multiplicidade do tumor no mesmo órgão aumentam o diagnóstico de NEM1. O modo dominante de herança, a ocorrência de portadores de genes assintomáticos e o risco de desenvolvimento de doenças

malignas tornam essencial o estabelecimento do status de portador em todos os parentes sempre que o diagnóstico de NEM1 tenha sido confirmado em um membro da família.

Rastreamento genético. A identificação do gene *MEN-1* (locus 11q13) abriu a possibilidade de testes genéticos. No entanto, mais de 1.300 mutações distintas da linha germinativa foram identificadas e há uma falta de correlação genótipo-fenótipo. Assim, o teste genético pode ser demorado, difícil e custoso e um resultado definitivo não exclui a exigência de novas análises bioquímicas de possíveis portadores. No entanto, para aqueles que se verificou não serem portadores do gene mutante, não há mais necessidade de vigilância ou de triagem familiar.

Rastreamento bioquímico. Rastreamento bioquímico continua a desempenhar um papel importante na determinação de portadores sempre que o teste genético não tenha detectado mutações da linha germinal (a seguir) e é importante para a prevenção de tumores naqueles que apresentam o gene afetado.

A síndrome NEM1 raramente se desenvolve antes da idade de cinco anos ou após a idade de 70 anos e, assim, o rastreamento deve ser realizado a cada três anos após a idade de cinco anos até a idade de 70 anos e, posteriormente, em intervalos mais longos. Mais de 95% dos indivíduos afetados terão sido identificados pela quarta década. A dosagem do cálcio sérico é um teste simples, barato e confiável; investigações bioquímicas adicionais incluem a dosagem de prolactina, gastrina (jejum) e CgA. Provavelmente é justificado fazer a triagem de pacientes com tumores endócrinos pancreáticos aparentemente esporádicos para a evidência de NEM1, especialmente naqueles com gastrinomas ou insulinomas.

Acompanhamento de pacientes e portadores de NEM1

Uma vez que os portadores do gene *MEN-1* mutantes foram identificados por meio de testes bioquímicos e genéticos, eles devem ser rigorosamente monitorados para detectar o desenvolvimento de novos tumores ou a recorrência do tumor. A penetrância relacionada à idade é virtualmente zero em menores de 5 anos, subindo para mais de 50% em 20 anos e mais de 95% em 40 anos. O acompanhamento deve incluir histórico regular e análises com foco nas características clínicas dos tumores associados a NEM1, em combinação com testes bioquímicos e de imagem (Tabela 41.1). Embora exames periódicos para a expressão de tumor endócrino em NEM1 pareçam reduzir a morbidade e mortalidade como resultado do reconhecimento precoce do tumor, tais resultados ainda não foram comprovados.

TABELA 41.1 Acompanhamento de neoplasia endócrina múltipla tipo 1

Procedimento	Condição rastreada para	Frequência	Idade de início (anos)
Glicose (de jejum) e insulina	TNEs pancreáticos	Anualmente	5
Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1	Tumor da hipófise	Anualmente	5
Prolactina	Tumor da hipófise	Anualmente	5
Cálcio e PTH	Tumor da paratireoide	Anualmente	8
Cromogranina A, CART	TNEs pancreáticos	Anualmente	<10
Gastrina	TNEs pancreáticos	Anualmente	20
RNM cérebro	Tumor da hipófise	A cada 3-5 anos (ou guiado pelos resultados bioquímicos)	5
CT/RNM abdominal	NETs pancreáticos	A cada 3-5 anos (ou guiado pelos resultados bioquímicos)	20

TNEs, tumores neuroendócrinos; PTH, hormônio da paratireoide; CART, transcrito regulado pela cocaína e anfetamina; TC, tomografia computadorizada; RNM, ressonância nuclear magnética.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 2

Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2) envolve dois ou mais carcinomas medulares da tireoide (CMT), feocromocitomas e tumores da paratireoide (Quadro 41.3). Câncer medular de tireoide é uma característica universal de NEM2 e é muitas vezes o primeiro tumor a se apresentar. NEM2A é o subtipo mais comum, responsável por 80 a 90% dos casos. Pacientes com NEM2B, além de anormalidades endócrinas, apresentam um hábito marfanoide característico, muitas vezes com escoliose e pés cavos. A presença de neuromas de mucosas é característico (Fig. 41.2). Alguns membros parecem ter uma terceira forma de NEM2, MTC familiar isolado, mas o cuidado deve ser tomado para que outras características do NEM2 não sejam negligenciadas.



FIGURA 41.2 ■ Característica típica de paciente com NEM2B. (Fotografia cortesia do Professor A G McGregor)

Mutações ativadoras na linha germinal do proto-oncogene RET (de *rearranjado* durante a *transfecção*), que está localizado no cromossomo 10 (10q11.2), foram identificadas em todos os três tipos de NEM2.

Diagnóstico. Teste para identificação de mutação na linha germinal de RET agora forma a base para a identificação de portadores nas famílias NEM2. Carcinomas medulares da tireoide secretam calcitonina, sendo que a dosagem desta serve como um marcador tumoral útil para auxiliar na avaliação da resposta à terapia e para a detecção de doença persistente ou recorrente. A concentração do antígeno carcinoembrionário de plasma (CEA) pode estar elevada em câncer medular da tireoide, podendo ser um adicional marcador tumoral útil.

Antes do estabelecimento de análise de DNA para a triagem familiar para NEM2, a dosagem da calcitonina muitas vezes era realizada para esse fim, ou numa amostra basal ou em resposta à estimulação com a pentagastrina ou cálcio. Todo esforço deve ser feito para identificar portadores do gene entre os familiares de pacientes portadores de NEM2 a fim de oferecer tireoidectomia profilática contra MTC. Existe uma forte correlação genótipo-fenótipo em NEM2, que pode guiar o momento correto da cirurgia e do protocolo de rastreamento para a detecção ideal de tumores da paratireoide e feocromocitoma.

Imagem. A ultrassonografia da tireoide pode ser útil. No entanto, quando a invasão de estruturas adjacentes ou metástases à distância são suspeitas, são necessárias outras modalidades de imagem, tais como ressonância magnética ou tomografia computadorizada. A varredura ^{99m}tecnécio-sestamibi é uma técnica mais sensível para a localização de metástases no pescoço e no peito. Cintilografia utilizando anticorpos monoclonais ¹²³I- ou ¹³¹I-anti- CEA é um desenvolvimento promissor para a detecção da doença oculta e para a seleção de candidatos à repetição da exploração do pescoço.

Tratamento. Se uma mutação é encontrada, a remoção cirúrgica da tireoide é recomendada para evitar o desenvolvimento do tumor. No pós-operatório, os pacientes devem ser tratados com doses supressivas de L-tiroxina. Desde que a expressão do gene da calcitonina esteja ativada no tecido inflamado ou séptico, a concentração de calcitonina pode permanecer elevada por três a seis meses após a cirurgia de tireoide. Por isso, é prudente adiar a dosagem de calcitonina por três meses após a tireoidectomia. Tireoidectomia total precoce e profilática provavelmente reduz a mortalidade por MTC a <5%, bem abaixo da mortalidade associada ao câncer de NEM1. Medicamentos inibidores da tirosina-quinase estão atualmente sendo desenvolvidos e podem ter um papel no tratamento de doenças malignas relacionadas com o NEM2 no futuro. O acompanhamento da MTC é realizado através da dosagem de calcitonina e CEA.

Acompanhamento. Correlação genótipo-fenótipo em NEM2 pode ser útil para orientar estratégias para acompanhamento. No entanto, um esquema proposto é que, após a idade de oito anos, PTH e cálcio devem ser dosados para a detecção de tumores da paratireoide e para a detecção de feocromocitoma; metanefrinas livres plasmáticas e/ou metanefrinas fracionadas urinárias devem ser dosadas, com imagens utilizando-se ressonância magnética ou tomografia computadorizada a cada 3-5 anos ou se a triagem bioquímica estiver anormal. Pacientes com MTC familiar exigem apenas acompanhamento periódico com imagem, caso a triagem bioquímica esteja anormal.

Outras síndromes familiares associadas com neoplasia endócrina múltipla

Pacientes com um tumor endócrino devem fornecer um histórico familiar total, à procura de evidências de uma síndrome hereditária. Tumores de início únicos, unilaterais e tardios são mais propensos a serem esporádicos. Em contraste, provavelmente uma causa familiar é mais encontrada em um paciente que apresenta tumor precoce, particularmente se houver um histórico familiar ou se apresentar vários tumores ou características cutâneas associadas.

Um outro tipo de NEM (NEM4) tem sido descrito como sendo causado devido a mutações em genes inibidores de quinase dependente de ciclina. O fenótipo exato é, até agora, mal definido, mas inclui tumores da paratireoide e, às vezes, da hipófise e outras características do sistema endócrino.

Feocromocitoma é predominantemente uma doença esporádica. No entanto, em 25% dos pacientes, feocromocitoma pode ser familiar ou associado com um número de síndromes hereditárias autossômicas dominantes. Exemplos de tais síndromes são neurofibromatose tipo 1 (NF1), síndrome de von Hippel Lindau e síndrome paraganglioma 1, 3 e 4. As características principais da NF1 são neurofibromas e pigmentação/manchas da pele de coloração café com leite. Outras características incluem manifestações esqueléticas, estenoses vasculares e uma variedade de tumores endócrinos, incluindo feocromocitoma, tumor carcinoide produtor de somatostatina e câncer medular da tireoide. O gene responsável codifica uma proteína ativadora de GTP, neurofibromina. A síndrome de Von Hippel Lindau é uma síndrome multissistêmica cancerosa associada com hemangioblastomas da retina e cerebrais, cistos renais e carcinomas de células renais, feocromocitoma e tumores de células da ilhota.

Paragangliomas (PGL) são tumores derivados do sistema nervoso simpático e parassimpático. Cerca de metade são familiares. Os PGL associados ao simpático surgem da medula adrenal ou do gânglio simpático. Eles são geralmente funcionais e secretam catecolaminas em excesso. PGL hereditários são caracterizados pelo desenvolvimento de tumores não cromafin de crescimento lento, originados do gânglio parassimpático. PGL derivados do parassimpático desenvolvem-se na cabeça e no pescoço, muito comumente na bifurcação da artéria carótida, e são normalmente não funcionais. PGL secretores de catecolaminas intra-abdominal e torácica são comumente referidas como feocromocitomas.

Síndromes paragangliomas têm sido causadas geneticamente como PGL 1, 3 e 4 e são causados por mutações nos genes das subunidades B, C e D, da succinato desidrogenase (*SDH*), respectivamente (*SDHD*, *SDHC* e *SDHB*); a quarta subunidade codificada pelo gene *SDHA* não está associada ao PGL hereditário.

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA MALIGNIDADE

Introdução

As alterações metabólicas podem anunciar o início clínico de uma doença maligna e muitas vezes são a causa das consideráveis morbidade e mortalidade em pacientes com câncer. Durante a fase de crescimento rápido de uma neoplasia, o estado nutricional e metabólico do hospedeiro pode ficar alterado em favor da neoplasia. As alterações metabólicas relacionadas com o tumor podem ser uma consequência direta da presença do tumor ou serem secundárias aos produtos de secreção do tumor. Estes podem ser produtos de secreção das células normais de origem ou substâncias normalmente não produzidas por elas. Tais alterações metabólicas podem, por vezes, ser úteis no diagnóstico e tratamento de doenças malignas, isto é, elas agem como marcadores tumorais (Cap. 42). Nesta sessão, algumas consequências metabólicas de doenças malignas são revistas.

Síndromes paraneoplásicas

A síndrome paraneoplásica é uma que é atribuída à neoplasia, não como um resultado direto da presença local ou metastática de células tumorais, mas devido às substâncias secretadas por elas ou pelos anticorpos produzidos contra elas. Algumas doenças podem ser amplamente divididas em síndromes neurológicas, humorais e outras paraneoplásicas.

Síndromes paraneoplásicas neurológicas

Existem várias síndromes paraneoplásicas neurológicas. Algumas têm uma apresentação clássica, por exemplo, Lambert-Eaton, síndrome que se assemelha a miastenia grave e está associada com o carcinoma de pequenas células de pulmão. Algumas síndromes paraneoplásicas parecem ter uma base auto-imune; assim a síndrome de Lambert-Eaton está associada com a presença de anticorpos anti-canais de cálcio controlados por voltagem (anticorpos VGCC). A maioria das síndromes paraneoplásicas neurológicas apresentam uma base auto-imune, com uma resposta imune dirigida contra antígenos expressos pelo tumor. Os anticorpos resultantes, em seguida, reagem de forma cruzada com componentes do sistema nervoso. Estes

anticorpos podem ser detectados no sangue. Em um paciente com sintomas neurológicos, a confirmação da presença de certos anticorpos onconeurais bem caracterizados (anti-Ho, Yo, Ma2, CRMP-5, amphiphysin e Ri) permite a realização do diagnóstico da síndrome paraneoplásica caso uma neoplasia tenha ou não sido detectada. Síndromes paraneoplásicas neurológicas e tumores associados e anticorpos são discutidos no [Capítulo 36](#).

Síndromes paraneoplásicas humorais

Síndromes paraneoplásicas humorais surgem da secreção de substâncias a partir de um tecido que normalmente não as produz. O termo “produção hormonal ectópica” é utilizado para se referir a hormônios secretados de locais que não são de sua origem fisiológica, em quantidade suficiente para causar efeitos clínicos. A secreção ectópica dos hormônios tende a não estar sujeita aos mecanismos habituais de regulação endócrina e as respostas características aos testes de função dinâmica podem ser úteis no diagnóstico. O hormônio em si, por vezes, pode circular em uma forma molecular diferente da secretada a partir da fonte ectópica. O tratamento do tumor conduz à resolução dos efeitos endócrinos, mas estes reaparecem se o tumor for recorrente, acompanhados por uma concentração demonstrável do hormônio no soro. Alguns tumores são particularmente associados com tal produção hormonal ectópica, por exemplo, câncer de pequenas células de pulmão. Várias teorias foram elaboradas na tentativa de explicar o fenômeno da produção hormonal ectópica por tumores. Uma teoria sugere que alguma mudança fundamental ocorra ao nível genômico que permite a expressão do novo gene para o tecido. Assim, a alteração neoplásica causaria a ativação de certos genes e a inativação de outros. Outra teoria sugere que a célula neoplásica seja derivada de uma célula tronco que seja capaz de expressar o gene numa fase inicial de desenvolvimento, mas é posteriormente suprimida, e que, após a transformação neoplásica, a célula sofre desdiferenciação e recupera algumas das suas propriedades de desenvolvimento. Também tem sido proposto que alguns genes expressos amplamente, que são transcritos, mas não traduzidos sob condições normais, podem, devido à transformação neoplásica, ser amplificados e traduzidos devido à ação de diferentes promotores.

Adrenocorticotropina

A secreção ectópica de adrenocorticotropina (ACTH) pode ocorrer com uma variedade de tumores, mas é particularmente associada com o carcinoma de pequenas células do pulmão. Suas características clínicas e diagnósticas são discutidas no [Capítulo 18](#). A causa mais comum de produção de ACTH ectópica é a expressão do gene proopiomelanocortina (*POMC*) pelo tecido tumoral. O gene *POMC* codifica o precursor de 31-kDa de ACTH, β -endorfina e o hormônio estimulante de melanócitos. A principal fonte de peptídeos derivados da *POMC* no corpo é a glândula pituitária; no entanto, a imunoreatividade de *POMC* e o mRNA de *POMC* podem ser encontrados em quase todos os tecidos. Os mRNA produzidos em tecidos não pituitários são mais curtos que os expressos no tecido pituitário, que pode ser devido à ação de diferentes promotores. Uma teoria é que muitos tumores expressam o gene *POMC*, mas o que determina se o tumor tornar-se-á um tumor produtor de ACTH ectópico é a alteração de atividade ao promotor mais convencional da pituitária. A secreção de ACTH excessiva também pode ser o resultado de secreção ectópica do hormônio liberador de corticotrofina.

Vasopressina

A síntese de vasopressina, que resulta na síndrome paraneoplásica de secreção inadequada do hormônio anti-diurético, é particularmente associada com carcinoma de pequenas células de pulmão, embora possa ocorrer com outros tumores ([Tabela 4.1.2](#)). Pode apresentar-se de forma aguda com sintomas severos e hiponatremia. Esta condição é discutida no [Capítulo 4](#). Vaptanos, agentes que antagonizam a ação da vasopressina via bloqueio do receptor da vasopressina, têm sido utilizados no tratamento.

TABELA 41.2 Hormônios originados de tumores derivados de tecidos não classicamente associados com sua secreção

Hormônios	Tipos de tumores associados
Hormônio adrenocorticotrófico, lipotrofina, hormônio estimulante dos melanócitos, endorfina, encefalina, outros fragmentos pro-opiomelanocortina	Carcinoma de pequenas células dos pulmões
	Adenocarcinoma de brônquio
	Tumor carcinoide brônquico
	Tumor carcinoide do timo
	Carcinoma medular da tireoide
	Carcinoma de células da ilhota do pâncreas
	Feocromocitoma
Peptídeo natriurético atrial	Tumores do intestino, próstata, neurogênicos e parótida
	Carcinoma de pequenas células dos brônquios

Arginina vasopressina	Carcinoma de pequenas células dos brônquios Carcinoma pancreático Carcinoma de mama Tumor do Timo
Calcitonina (cl clinicamente silenciosa)	Carcinoma de pequenas células dos brônquios Carcinoma dos brônquios
Peptídeo relacionado ao gene de calcitonina	Carcinoma de pequenas células dos brônquios
Hormônio liberador de corticotrofinas	Carcinoma dos brônquios
Eritropoítina	Carcinoma de pequenas células dos brônquios Fibrona uterino Hemangioblastoma cerebelar Feocromocitoma Tumor no ovário
Peptídeo liberador de gastrina	Carcinoma de pequenas células dos brônquios Carcinoma medular da tireoide
Glucagon	Tumor que não é das células β de ilhota Carcinoma do pulmão anaplásico Adenocarcinoma renal
Hormônio de crescimento	Carcinoma bronquial Carcinoma gástrico
Hormônio de crescimento liberador de hormônio	Tumor de ilhotas pancreáticas Feocromocitoma
Gonodotrofina coriônica humana	Carcinoma renal e de bexiga Carcinoma da mama Carcinoma prostático Melanoma Carcinomas ginecológicos Carcinomas de cabeça e pescoço Linfoma
Lactogênio placentário humano	Tumores de pulmão e testicular
Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 2	Tumores mesodermiais e mesenquimais
Neurotensina	Tumores endócrinos pancreáticos Tumor carcinoide
Peptídeo relacionado ao hormônio paratireoide	Carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, esôfago, colo do útero e dos brônquios Carcinomas de mama e de ovário Carcinoma de pâncreas Carcinomas renais e da bexiga Mieloma múltiplo Linfoma histiocítico
Prolactina	Carcinoma de pulmão anaplásico Carcinoma de pequenas células do pulmão Adenocarcinoma renal
Renina	Adenocarcinoma renal Adenocarcinoma de pâncreas Carcinoma de pequenas células do pulmão Adenocarcinoma de pulmão Carcinoma do ovário Carcinoma adrenocortical
Somatostatina	Carcinoma de pequenas células do pulmão Somatostatina duodenal Paraganglionoma extra-adrenal Feocromocitoma
Polipeptídeo intestinal vasoativo	Carcinoma medular da tiroide Tumor carcinoide brônquico Ganglioneuroblastoma Feocromocitoma

Peptídeo relacionado com PTH

Maligndade complicada por hipercalcemia é comum. Mecanismos incluem a reabsorção óssea mediada por prostaglandina, fatores de ativação de osteoclastos, por exemplo, fatores de necrose tumoral, e a ação do peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP), uma proteína com uma homologia de aminoácidos N-terminal com PTH. O peptídeo relacionado ao PTH não é detectado pela maioria dos ensaios de PTH modernos que medem PTH “íntacta”, daí a conclusão de concentrações baixas de PTH e de fosfato em um paciente hipercalcêmico serem sugestivas de hipercalcemia secundária a PTHrP. Hipercalcemia como uma característica de maligndade é discutida no [Capítulo 6](#).

Osteomalacia induzida por tumor

Osteomalácia induzida por tumor (OIT) é uma síndrome paraneoplásica resultante da secreção de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) por tumores mesenquimais. Pode haver um histórico relativamente longo de sintomas musculoesqueléticos, como dor nos ossos e fraqueza muscular, e, em crianças, podem ser observados raquitismo e insuficiência de crescimento. Características bioquímicas clássicas são concentrações de cálcio no plasma normal e concentrações de PTH e hipofosfatemia com desperdício do fosfato renal. Concentração plasmática de 1,25-dihidroxivitamina D é baixa e o FGF-23, elevado. O único tratamento eficaz para OIT é a ressecção do tumor. O tratamento médico é realizado com suplementos de fosfato e calcitriol.

Outras síndromes paraneoplásicas e características da doença maligna

Sequela hematológica. A anemia é a anormalidade hematológica mais comum encontrada na doença maligna. Pode apresentar várias causas com diferentes achados laboratoriais ([Tabela 41.3](#)). As características clínicas e laboratoriais serão discutidas no [Capítulo 27](#); exemplos incluem anemia de doença crônica e deficiência de ácido fólico resultante do metabolismo ou necessidades alteradas devido à presença do tumor. A anemia hemolítica autoimune pode ocorrer, mais frequentemente em pacientes com distúrbio linfoproliferativo de células B e pode ser causada por uma resposta imune evocada para antígenos comuns a ambas células, as tumorais e as células vermelhas do sangue. Em contraste com a anemia hemolítica autoimune idiopática, a resposta à terapia com corticosteroides é incomum. Aplasia pura de células vermelhas tem sido descrita principalmente com timomas, mas também em associação com adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas, tumores anaplásicos e, raramente, com doenças linfoproliferativas. O mecanismo é provavelmente um fenômeno mediado por células T. Anemia hemolítica microangiopática é uma complicação grave de algumas doenças malignas e ocorre quando as hemácias são danificadas pela passagem através de vasos sanguíneos que foram distorcidos por qualquer depósito tumoral ou de fibrina. A película de sangue é caracterizada pela presença de esquistócitos e policromasia e existe evidência bioquímica de hemólise (aumento da atividade de LDH no plasma, concentração reduzida de haptoglobina e hemosiderinúria). Em contraste, alguns tumores, em particular dos rins, podem ser associados com eritrocitose: este é provavelmente o resultado da atividade de eritropoietina mediada por prostaglandina.

TABELA 41.3 Índices hematológicos de anemia em doença maligna

Causa	Hb	Média do volume celular	Média de Hb celular	Média de Hb conc. celular	Reticulócitos	Filme	Medula
Deficiência em ferro	↓	↓	↓	↓	Normal/↑	Microcítica hipocrômica	Depósitos de ferro reduzidos
Folato e/ou vitamina B ₁₂	↓	↑	↑	Normal	Normal/↑	Macroscítica	Megaloblástica
Anemia de doença crônica	↓	Normal	Normal	Normal	↓	Normocítica	Sideroblástica
Infiltração na medula	↓	Normal/ ↑	Normal/↑	Normal/↑	Normal /↓	Normocítica ± em células malignas	Leucoeritoblástica

Hb, hemoglobina.

Hiperuricemia. Em certos pacientes com maligndade, predominantemente aqueles com leucemia e linfoma onde há uma alta rotatividade de células, ou a lise celular maciça causada por agentes citotóxicos (síndrome de lise tumoral), a hiperuricemia pode ocorrer. A radioterapia pode produzir um quadro clínico semelhante. Outras características da síndrome de lise tumoral incluem hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.

O aumento da filtração de urato e o aumento da acidez e da concentração do fluido tubular leva a precipitação e obstrução renal. A hidratação adequada é importante antes da combinação de quimioterapia em pacientes em risco, sendo prática padrão a administração de alopurinol, um inibidor da xantina oxidase, para reduzir a formação de urato. Rasburicase (urato-oxidase recombinante) catalisa a conversão de urato a alantoína, que é cinco a dez vezes mais solúvel que o ácido úrico, e é útil na redução do urato de plasma em pacientes gravemente afetados. Rasburicase deve ser evitada em pacientes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase, pois um dos principais subprodutos da reação enzimática é o peróxido de hidrogênio, que pode precipitar a hemólise. A preservação das amostras a 4°C, ou a estabilização com ácido perclórico, tem sido recomendada antes da análise de urato em pacientes que recebem rasburicase, já que a degradação do ácido úrico pode continuar nos tubos de coleta, resultando numa concentração de urato falsamente baixa.

Ainda existe um número de outras características de síndromes paraneoplásicas. Estas incluem doença renal imuno-mediada, trombose associada a anticorpos antifosfolipídicos e braqueteamento digital e osteoartropatia hipertrófica pulmonar atribuídos à ação do fator de crescimento derivado de plaquetas.

Caquexia do câncer

A perda de peso é comum em pacientes com câncer e, em muitos, é a característica de apresentação da doença. Caquexia do câncer é um estado de hipercatabolismo caracterizado pela perda de peso do corpo associado com uma redução do tecido adiposo e da massa muscular e perda de apetite. A perda de peso pode causar severa morbidade e diminuição da qualidade de vida e pode ser associada com um prognóstico desfavorável e aumento da suscetibilidade a efeitos colaterais durante o tratamento da própria malignidade. A etiologia da perda de peso é complexa: parece envolver uma combinação de aumento do catabolismo e diminuição do anabolismo. A presença física do tumor pode também contribuir para a perda de peso, por exemplo, causando obstrução do trato gastrointestinal.

A regulação do apetite envolve ambos os mecanismos centrais e periféricos, que são integrados no hipotálamo. Não há evidência de que a disfunção do hipotálamo por si seja responsável para a caquexia da doença maligna. No entanto, tem sido sugerido que o tecido maligno provoca anorexia, através da secreção de moléculas biologicamente ativas que deprimem a alimentação por interferirem com os mecanismos de controle centrais, por exemplo, a serotonina de tumor carcinoide e a bombesina de câncer de pequenas células do pulmão. As citocinas, em particular TNF e IL-6, são consideradas importantes na perda de apetite. Elas surgem de células tumorais e como parte da resposta imune do hospedeiro; elas são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e interagir com os mecanismos que afetam o apetite. Fatores iatrogênicos relacionados com o tratamento do câncer podem também contribuir para a perda de peso. A quimioterapia muitas vezes provoca náuseas e vômitos; a radioterapia pode provocar efeitos de curto prazo sobre o intestino (p. ex., mucosite) e causar complicações a longo prazo, por exemplo, enterite, que levam à má absorção.

Alterações no metabolismo

Apesar do consumo de energia reduzido ser comum tanto para fome quanto para caquexia associada ao câncer, há diferenças entre as alterações metabólicas marcantes observadas nos dois estados ([Tabela 41.4](#)).

TABELA 41.4 Alterações metabólicas na caquexia do câncer e no jejum

	Jejum	Caquexia
Resposta da fase aguda	Não	Sim
Apetite	Aumentado	Diminuído
Taxa metabólica	Diminuída	Aumentada
Massa muscular esquelética	Mantida	Diminuída
Tecido adiposo	Diminuído	Diminuído
Tamanho do fígado	Diminuído	Aumentado

Muitos pacientes com câncer são levemente hipermetabólicos com um gasto energético de repouso maior que o normal. No entanto, apenas uma fração do aumento da taxa metabólica pode ser explicada pelo próprio tecido tumoral. Os mecanismos sugeridos para caquexia do câncer são mostrados na [Figura 41.3](#).

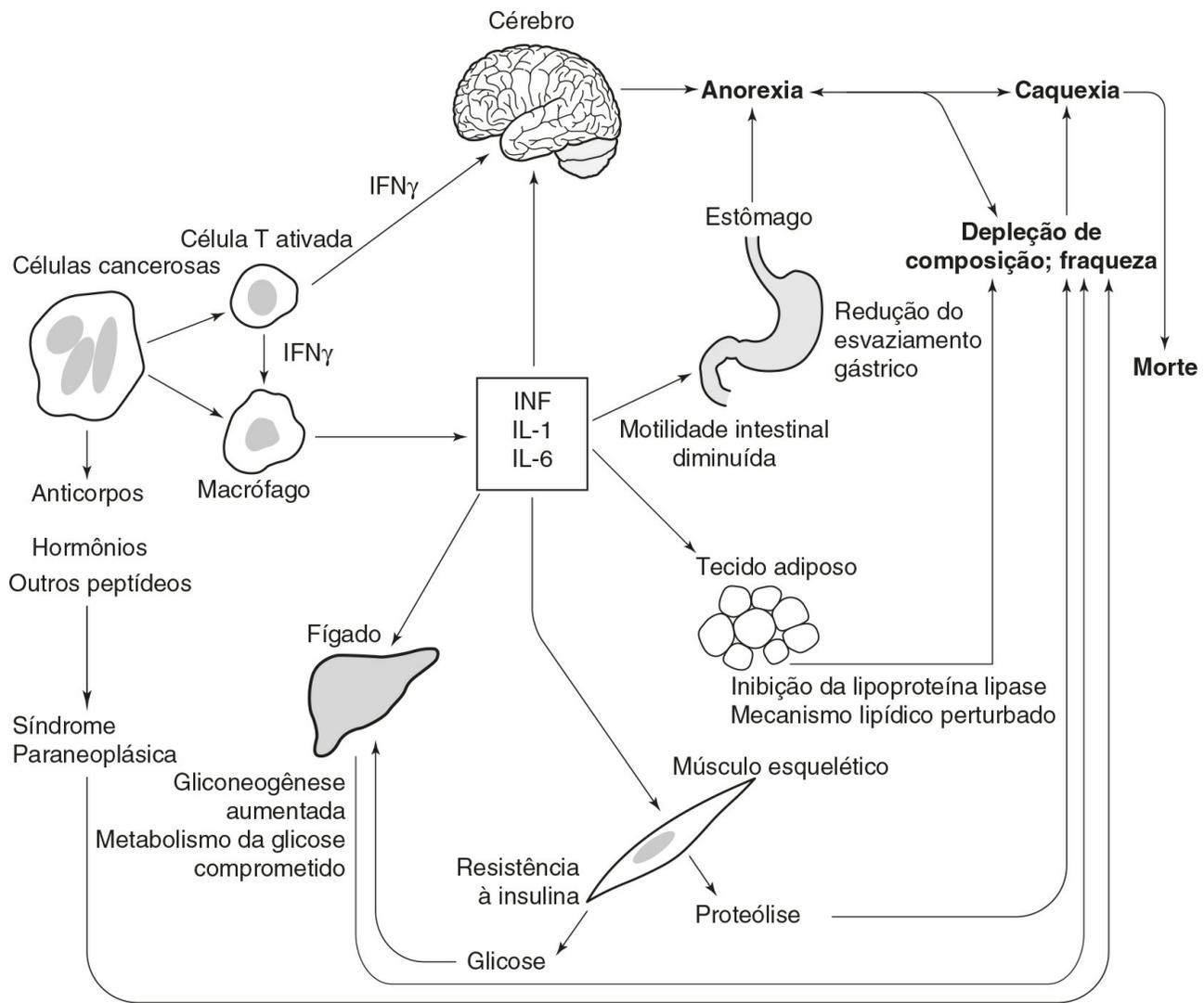


FIGURA 41.3 ■ Possíveis mecanismos de caquexia do câncer.

Muitos tumores produzem energia através da glicólise anaeróbica, o que resulta em uma perda líquida de ATP, pois há desacoplamento parcial da fosforilação oxidativa e ciclos fúteis podem ser ativados levando a um maior desperdício de energia, como, por exemplo, ácidos graxos não esterificados liberados do tecido adiposo são imediatamente reesterificados. Os ácidos graxos livres são oxidados, mesmo quando outras fontes de energia estão disponíveis, e há um aumento de renovação proteica.

Distúrbios significativos do metabolismo dos carboidratos são uma característica da malignidade. Eles incluem tolerância anormal à glicose e hiperglicemia, hipoglicemia, acidose láctica, aumento da renovação de glicose e aumento do transporte de glicose para as células tumorais. As células tumorais têm uma maior taxa de transporte de glicose, o que pode estar relacionado com um aumento do número de transportadores de glicose ligados às membranas. A fonte principal de energia para as células tumorais é o metabolismo anaeróbico de glicose, que resulta na produção de ácido láctico. O ácido láctico é então reconvertido em glicose no fígado, através do ciclo de Cori. Este processo também consome energia, uma vez que a glicólise produz apenas dois moles de ATP por mol de glicose, ao passo que a gliconeogênese consome seis moles de ATP. No entanto, a diminuição da capacidade hepática para utilizar o ácido láctico pode levar à sua acumulação (acidose láctica).

A intolerância à glicose é uma característica comum de malignidade, afetando cerca de 60% dos pacientes com câncer. Ocasionalmente, franca hiperglicemia está presente. Há resistência à insulina (pelo menos no que diz respeito aos efeitos sobre o metabolismo de carboidratos), embora a ligação ao receptor de insulina pareça normal. As concentrações de insulina em jejum também são normais ou ligeiramente menores, mas há um decréscimo na resposta a ambas insulinas endógena e exógena. O quadro é ainda mais complicado por outros fatores que podem estar presentes em pacientes com câncer, ou seja, fome e desnutrição, sepse, repouso no leito, efeitos nutricionais e medicamentos.

Metabolismo anormal de lipídeos é uma característica de algumas doenças malignas. Alguns tumores utilizam lipídeos em preferência à glicose como uma importante fonte de energia, com a mobilização de ácidos graxos livres de depósitos de gordura do corpo e um conseqüente aumento da sua concentração plasmática. As células malignas podem apresentar composição anormal de lipídeos, particularmente com respeito ao colesterol e teor de fosfolipídeos de suas membranas

celulares, e podem sintetizar lipídeos incomuns. Por exemplo, carcinoma hepatocelular pode produzir 2-metiloleato. A perda do tecido adiposo é facilitada por um fator de mobilização de lipídios produzidos por tumores. Este parece ser um proteoglicano semelhante em estrutura ao zinco- α_2 -glicoproteína, que atua para sensibilizar o tecido adiposo a estímulos lipolíticos, aumentando a produção de AMP cíclico dentro de adipócitos.

Os pacientes com malignidade muitas vezes têm uma síndrome de caquexia, onde tanto o tecido adiposo quanto o tecido magro são perdidos. A perda de massa muscular é devido a um aumento do catabolismo de proteínas, bem como a síntese diminuída. A proteólise na caquexia é provocada através de um aumento da atividade de um número de vias proteolíticas. O principal mecanismo para a proteólise na caquexia do câncer é a via proteolítica dependente de ubiquitina ATP iniciada em resposta a citocinas tais como TNF α . Catepsinas lisossomais e a via do cálcio/calpaina também estão envolvidas na proteólise.

Tratamento

Embora o apoio nutricional a pacientes com caquexia associada ao câncer pareça lógico, há pouca evidência de que a oferta de energia para os pacientes, quer através de rotas enteral ou parenteral, resulte em ganho de peso ou melhoria significativa no resultado. Tratamento farmacológico da caquexia incluiu uso de estimulantes de apetite e medicamentos destinados a combater o catabolismo ou estimular o anabolismo. Os corticosteroides têm sido utilizados para estimular o apetite. O seu efeito é de curta duração e geralmente não é acompanhado de ganho de peso. O análogo de progesterona acetato de megestrol tem demonstrado ser mais eficaz como estimulante do apetite. Vários agentes anabólicos estão sendo testados em caquexia. O hormônio de crescimento provou sua eficácia em modelos animais, mas a sua utilização na prática clínica está associada com um aumento da mortalidade, possivelmente devido a um desvio de aminoácidos e de energia para o músculo esquelético distante a partir da resposta de fase aguda. Exemplos do uso de medicamentos destinados ao tratamento da caquexia do câncer por modificação da resposta imune incluem talidomida e pentoxifilina, que inibem a produção de TNF α , e de ácido eicosapentaenóico, encontrado no óleo de peixe, o que pode reduzir a lipólise produzida pelo fator de mobilização dos lipídios. Nenhum destes demonstrou ser consistentemente eficaz.

SEQUELAS ENDÓCRINAS DE TUMORES E SEU TRATAMENTO

Com o desenvolvimento de terapias bem-sucedidas para neoplasias específicas, as populações de pacientes tratados estão sobrevivendo para expectativas quase normais de vida. Sequelas de longo prazo são cada vez mais evidentes à medida que estes sobreviventes estão sendo acompanhados (Tabela 41.5). Esta seção concentra-se em efeitos sobre o crescimento somático e a capacidade reprodutiva.

TABELA 41.5 Sequelas endócrinas no tratamento de doenças malignas

Órgão afetado	Sequelas endócrinas
Hipotálamo-hipofisário	
Quimioterapia de combinação: ciclofosfamida, alcaloides da vinca, melfalano, cisplatina	Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético
Terapia de radiação	Panhipopituitarismo
Glicocorticoides (doses farmacológicas)	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal Repressão da secreção do hormônio de crescimento Síndrome do eutireoídiano doente
Análogos de GnRH	Hipogonadismo hipogonadotrófico
Somatostatina	Supressão da secreção do hormônio de crescimento
Antieméticos (antagonistas dopaminérgicos)	Hiperprolactinemia
Tireoide	
Doença sistêmica	Síndrome do eutireoídiano doente
Terapia de radiação	Hipotireoidismo
Bleomicina, vimblastina, cisplatina (BVP)	Retardo da depuração do hormônio tireoídiano
Glicocorticoides (doses farmacológicas)	Síndrome do eutireoídiano doente
Pâncreas	
Quimioterapia de combinação: vincristina, l-asparaginase, vstreptozotocina, ciclofosfamida, mitomicina C, 5-fluorouracil	Redução da secreção de insulina
Adrenais	
5-Fluorouracil, inibidores enzimáticos	Diminuição de esteroidogênese e hipoadrenalismo
Gônadas	
Quimioterapia	

Defnido: l-fenilalanina mostarda, ciclofosfamida bussulfano	Espermatogênese reduzida e supressão das funções das células de Leydig no homem
Provável: metotrexato, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina	Supressão da ciclicidade ovariana e esteroidogênese ovariana na mulher
Terapia de radiação	Hipogonadismo hipergonadotrófico (ovariana primária ou insuficiência testicular)
Análogos de GNRH	Hipogonadismo hipergonadotrófico

Efeitos sobre o crescimento somático

O crescimento somático pode ser profundamente suprimido em uma criança afetada com, por exemplo, leucemia linfoblástica aguda. Este efeito pode ser mediado pela terapia destinada a destruir as células malignas, incluindo irradiação craniana com subsequente hipopituitarismo, radioterapia direta nas estruturas ósseas que determinam a altura final, por exemplo, a coluna vertebral, ou a administração de doses farmacológicas de glicocorticoides e quimioterapia intensiva.

O hipotálamo é mais suscetível a danos causados pela radiação do que a hipófise. A secreção do hormônio do crescimento parece ser particularmente vulnerável aos efeitos da radiação, e, enquanto doses de 18-50 Gy podem levar à diminuição da secreção do hormônio do crescimento sozinho, doses mais elevadas (>60 Gy) podem causar pan-hipopituitarismo através de danos tanto no hipotálamo quanto na hipófise. Efeitos da quimioterapia e de glicocorticoides podem ter resultados significativos no desenvolvimento do esqueleto, afetando tanto a densidade mineral óssea quanto a altura final. Os efeitos de agentes quimioterápicos em condrócitos, na matriz extracelular e nos osteócitos são amplos, mas a evidência para efeitos diretos sobre a proliferação de condrócitos e ossificação é limitada; no entanto, a interrupção de atividade da placa de crescimento irá resultar em perturbações do crescimento esquelético. A quimioterapia parece aumentar os efeitos de supressão de crescimento da radioterapia quando eles são administrados em combinação, possivelmente através do aumento dos efeitos da radiação sobre o eixo hipotálamo-hipófise. Postula-se que os efeitos da quimioterapia possam estar relacionados à supressão da síntese de IGF-1 no fígado e/ou aos seus efeitos sobre as placas de crescimento.

Para o hormônio de crescimento exercer sua função de forma adequada, ritmos normais de secreção devem ser mantidos. Isso só vai ocorrer se houver função hipotálamo-hipófise normal. A secreção do hormônio de crescimento pode ser afetada diretamente como resultado de danos induzidos pela radiação no hipotálamo ou hipófise, ou, secundariamente, por exemplo, por depressão, que pode acompanhar qualquer doença grave e está associada com a secreção de hormônio do crescimento deficiente. Hormônios da tireoide e glicocorticoides são necessários para a eficiente atividade biológica do hormônio de crescimento; a secreção de qualquer um deles pode ser reduzida após a radioterapia focada na unidade hipotálamo-hipófise, levando indiretamente à diminuição de crescimento. Doses farmacológicas de glicocorticoides suprimem a secreção do hormônio do crescimento. Além disso, eles causam um grau de hipogonadismo funcional (hipogonadismo hipogonadotrófico). Se a esteroidogênese gonadal é suprimida, o crescimento abrupto da puberdade não ocorrerá e a altura final será comprometida. Os glicocorticoides e esteroides sexuais, em última análise, acarretam fusão epifisária dos ossos longos. Seu uso farmacológico pode acelerar essa fusão e assim impedir a realização do potencial genético para a altura final. Baixas doses de irradiação craniana também podem resultar em puberdade precoce com fusão óssea muito antes de atingir a altura final.

As estratégias para promover o crescimento nestes pacientes podem ser divididas em dois grupos: ou a utilização de hormônio de crescimento em substituição aos pacientes deficientes de hormônio de crescimento, ou a utilização de análogos de GnRH para retardar a puberdade naqueles pacientes em quem ocorrerá mais cedo. O uso mais precoce e agressivo do hormônio de crescimento naqueles que são deficientes ao hormônio de crescimento resultou em melhorias na altura final, com os dados seguros, sugerindo que isso não conduza a um aumento do risco de recorrência do tumor. O cuidado deve ser exercido, no entanto, já que os dados de acompanhamento em longo prazo ainda não estão disponíveis para se determinar se há um aumento de neoplasias secundárias. O uso de análogos de GnRH em combinação com a terapia de hormônio de crescimento é mais controverso: apenas alguns dos poucos estudos sugerem uma melhora na altura final.

Consequências da terapia na reprodução

A doença em si, a radioterapia ou a quimioterapia dirigida contra populações de células em divisão ativa podem influenciar o potencial reprodutivo. Este efeito pode ser mediado por uma ação direta sobre a população de células germinativas ou ser um efeito indireto mediado pela supressão da GnRH hipotalâmica ou da secreção de gonadotrofina hipofisária. Orientações específicas estão disponíveis e podem ajudar a prever doses de radioterapia toleradas ou combinações de fármacos que são menos suscetíveis a causar esgotamento do conjunto de células germinativas. Assim, o regime quimioterápico com adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD) tem menor probabilidade de causar infertilidade do que o esquema alternativo de mostarda nitrogenada, oncovina, procarbrazina e prednisona (MOPP) no tratamento da doença de

Hodgkin, um fato que pode influenciar a escolha do tratamento em um paciente jovem que está ansioso para formar, posteriormente, uma família. À medida que o conjunto de células germinativas é maior em mulheres mais jovens do que as mais velhas, o risco de insuficiência ovariana como um resultado de tratamento aumenta com a idade. A utilização de análogos de GnRH para suprimir a maturação do oócito através do eixo hipotálamo-hipófise e para tornar o epitélio germinativo quiescente (um estado pré-menarca) tem mostrado algum sucesso na proteção da função ovariana contra quimioterapia em estudos em humanos e animais. Outras estratégias que podem ser utilizadas incluem ooforopexia (uma operação para realocar anatomicamente os ovários para que eles sejam blindados do campo de radioterapia) ou banco de esperma antes da terapia. O congelamento do ovário pré-quimioterapia e seu transplante pós-quimioterapia tem sido bem sucedido na restauração da função, incluindo fertilidade, embora este processo comporte o risco potencial da reintrodução de células tumorais.

A radioterapia pode afetar o útero, com uma diminuição do seu volume e com alterações na sua musculatura e no suprimento vascular. Os embriões ou oócitos podem ser congelados antes da terapia, mas as taxas de sucesso de subsequente gravidez viável são limitadas pelo processo de congelamento-descongelamento. Além disso, o fator de tempo envolvido na estimulação de uma população de oócitos para recuperação antes do início da terapia frequentemente trabalha contra ele mesmo e a estimulação do ovário em si tem o potencial para aumentar o crescimento do tumor em tumores sensíveis a estrógenos.

Alguns tumores, tais como cânceres da próstata ou da mama, estão ativamente estimulados por um ambiente endócrino particular. Assim, andrógenos estimulam o crescimento do câncer da próstata, enquanto estrógenos podem estimular o crescimento do câncer da mama. A modulação direta do eixo endócrino pode, em si mesma, constituir a terapia para estas particulares doenças malignas. Assim, o crescimento do câncer da próstata pode ser suprimido por orquidectomia ou pela inibição do eixo hipotálamo-hipófise-testicular através de uma injeção de um análogo da GnRH. Este aparente paradoxo pode ser explicado pelo fato de a estimulação com GnRH crônica estar associada com regulação negativa de receptores da hipófise e inibição da liberação de gonadotrofinas. Alternativamente, o efeito de órgão-alvo de andrógenos pode ser bloqueado pela administração de um antiandrógeno tal como flutamida ou acetato de ciproterona. Nas mulheres, os efeitos do estrógeno podem ser combatidos pela administração de um anti-estrógeno, tal como tamoxifeno, ou pela utilização de um inibidor de aromatase, tal como 4-hidroxiandrostenediona, que bloqueia o penúltimo passo na biossíntese de estrogênios.

Esses pacientes têm preocupações específicas e não apenas sobre a sua capacidade reprodutiva, mas também sobre a probabilidade de transmissão da malignidade aos seus descendentes ou o risco de danos às suas células germinativas, provocando malformação fetal com probabilidade maior que a população normal. Com a exceção das síndromes hereditárias, não há nenhuma evidência de uma maior probabilidade de malignidade ou um risco aumentado de malformação fetal nos descendentes de pacientes tratados no presente momento.

CONCLUSÃO

Os tumores podem ter profundos efeitos metabólicos, mesmo quando muito pequenos. Estes podem ser devido à presença física do tumor, aos produtos da sua secreção (se esperados com base no seu tecido de origem ou não) ou a resposta do organismo à presença do tumor. Perturbações metabólicas também podem ocorrer como um efeito colateral do tratamento, quer seja ele cirúrgico, quer com radioterapia ou quimioterapia.

Leitura complementar

- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC. Tumour-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:1253–77.
- Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndrome? *Postgrad Med J* 2011;87:60–70.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. editors. *Williams' textbook of endocrinology*. 12 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
- Ramage JK, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic (including carcinoid) tumours (NETS). *Gut* 2012;61:6–32.
- Tisdale MJ. Mechanism of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381–410.
- Wassif WS, Moniz CF, Friedman E et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1485–89.
- Wassif WS, Farnebo F, Teh BT et al. Genetic studies of a family with hereditary hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol* 1999;50:191–96.

Marcadores tumorais

Catharine M. Sturgeon

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

Avaliação da utilidade clínica dos marcadores tumorais

Dosagem de marcadores tumorais e as responsabilidades do laboratório clínico

MARCADORES TUMORAIS NO CONTROLE DE TIPOS ESPECÍFICOS DE CÂNCER

Câncer de bexiga

Câncer de mama

Câncer cervical

Coriocarcinoma

Câncer colorretal

Câncer gástrico

Tumores de estroma gastrintestinal (GIST)

Tumores de células germinativas

Neoplasia trofoblástica gestacional

Carcinoma hepatocelular (câncer primário de fígado)

Câncer de pulmão

Melanoma

Tumores neonatais e pediátricos

Câncer de ovário

Câncer de pâncreas

Câncer de próstata

Câncer testicular

Câncer de tireoide

Metástase de tumor primário oculto

RESUMO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

Os marcadores tumorais são substâncias (frequentemente proteínas, enzimas ou hormônios) que estão presentes nos fluidos corporais ou tecidos e cuja dosagem fornece informações sobre a presença, progressão ou remissão de tumores. Os marcadores tumorais podem ser derivados do tumor (produzidos nos tumores pelas células malignas ou estromais) ou associados ao tumor (produzidos por células normais como consequência metabólica da presença do tumor). Alguns marcadores tumorais são específicos (produzidos por tecidos tumorais, mas não por tecidos normais), enquanto outros estão presentes em tecido normal, mas são produzidos em concentrações elevadas nos fluidos corporais ou tecidos tumorais de

pacientes com câncer. Alguns poucos são específicos a órgãos, mas muitos podem ser produzidos por diferentes tipos de câncer.

A identificação histopatológica de marcadores tumorais expressos na superfície das células tumorais e que são detectáveis em biópsias pode fornecer informações tanto diagnósticas quanto prognósticas, sendo os testes genéticos cada vez importantes em prever quais pacientes são mais propensos a responder às novas e custosas terapias. Os marcadores tumorais secretados, presentes no sangue ou em outros fluidos corporais, são dosados quantitativamente e esta dosagem é frequentemente realizada por imunoenaios. Enquanto o conhecimento sobre as concentrações dos marcadores circulantes pode auxiliar no diagnóstico e no prognóstico, o seu mais importante uso clínico é monitorar o sucesso do tratamento.

Este capítulo apresenta as propriedades e aplicações clínicas das dosagens de marcadores tumorais que geralmente são realizadas pelos laboratórios de bioquímica clínica (Tabelas 42.1 e 42.2) com o objetivo de aconselhar os leitores quanto à utilidade clínica dos marcadores tumorais, à identificação dos resultados que requerem ação imediata e ao desenvolvimento de uma rotina de interpretação de alta qualidade dos resultados das dosagens dos marcadores tumorais. Antes de considerar estes aspectos, porém, faz-se necessária a revisão de alguns desenvolvimentos recentes relevantes para a introdução dos marcadores tumorais na rotina clínica. As abreviações usadas neste capítulo referentes aos nomes dos marcadores tumorais individuais estão explicadas nas Tabelas 42.1 e 42.2.

TABELA 42.1 Características dos marcadores tumorais mais solicitados para detecção

Marcador tumoral	Propriedades bioquímicas	Peso molecular	Principais aplicações clínicas	Limitações de utilização
Fosfatase alcalina	Fosfohidrolase	Variável	Atividades elevadas associadas à presença de metástases hepáticas e ósseas	Concentrações elevadas na gravidez, em crianças e em doenças hepáticas e ósseas não malignas
α -Fetoproteína (AFP)	Glicoproteína, 4% carboidrato; considerável homologia com albumina	~70 kDa	Diagnóstico e monitoramento de carcinoma hepatocelular, hepatoblastoma e tumores de células germinativas Prognóstico de tumores de células germinativas	Concentrações elevadas na gravidez, em neonatos, em doenças hepáticas benignas e tumores gástricos e do trato gastrointestinal (TGI), p. ex., tumores esofágicos e pancreáticos
Antígeno tumoral 125 (CA125)	Mucina identificada pelos anticorpos monoclonais OC125 e M11 Desenvolvido a partir da linhagem celular OVCA 433 de cistoadenocarcinoma seroso	~200 kDa	Monitoramento de carcinoma ovariano Determinação do índice de risco de malignidade (IRM) para carcinoma ovariano	Concentrações elevadas em pacientes com derrames pleurais, ascite ou líquido livre na pélvis e insuficiência cardíaca congestiva Concentrações elevadas também em doenças hepáticas e renais benignas e em outros adenocarcinomas Concentrações moderadamente elevadas durante a menstruação e nos primeiros dois trimestres de gestação Concentrações variavelmente elevadas em endometriose Concentrações possivelmente elevadas por trauma peritoneal, p. ex., no pós-operatório
Antígeno carcinoembrionário (CEA)	Família de glicoproteínas, 45-60% carboidrato	~180 kDa	Monitoramento de adenocarcinomas colorretais	Ausente ou baixas concentrações em tumores pouco diferenciados, baixa sensibilidade à doença maligna no início da doença; concentrações moderadamente elevadas em doenças renais, hepáticas, pulmonares e do TGI benignas Concentrações também elevadas em outras malignidades, incluindo câncer de mama, câncer gástrico, câncer de pulmão, mesotelioma e tumores esofágicos e pancreáticos Os fumantes podem ter concentrações mais elevadas do que os não fumantes Contaminação com saliva pode aumentar significativamente as concentrações
Gonadotrofina coriônica humana (hCG)	Hormônio glicoproteico formado por duas subunidades ligadas não covalentemente (α e β); subunidade α semelhante ao LH, FSH, TSH; subunidade β consideravelmente homóloga ao LH	~36 kDa	Diagnóstico, prognóstico e monitoramento de tumores de células germinativas e neoplasia trofoblástica gestacional	Concentrações elevadas na gravidez e em outros tumores, p. ex., em câncer de pulmão O uso de cannabis pode elevar temporariamente as concentrações séricas em pacientes com tumores de células germinativas
Lactato desidrogenase (LDH)	Enzima da via glicolítica	Variável	Diagnóstico, prognóstico e monitoramento de tumores de células germinativas Monitoramento de várias malignidades, incluindo hematológicas	Concentrações elevadas em doenças cardíacas e hepáticas benignas e em algumas anemias de causa não maligna
Paraproteínas	Imunoglobulinas monoclonais	Variável	Capítulo 30	
Prolactina	Hormônio pituitário	Variável	Capítulo 18	

~22 kDa, mas há também formas com alto peso molecular

Antígeno prostático específico (PSA)	Glicoproteína; membro da família das caliceínas com atividade de serino-protease Circula como enzima livre ou conjugada à α_1 -antiquimotripsina (mensurável) ou α_2 -macroglobulina (não detectada pela maioria dos imunoenaios)	~30 kDa (enzima livre)	Diagnóstico, avaliação de risco e monitoramento de carcinoma prostático Concentrações reduzidas de PSA livre em relação ao PSA complexado (isto é, proporção livre:total) encontradas em câncer de próstata em comparação à hipertrofia prostática benigna	Essencialmente específico à próstata, mas concentrações elevadas em doenças tanto benigna quanto maligna; concentrações séricas aumentam com a idade Concentrações temporariamente elevadas em infecções do trato urinário, prostatite, retenção aguda após cateterização ou outra manipulação da próstata (p. ex., biópsia prostática, resseção transuretral da próstata) Amostras para detecção de PSA livre devem ser analisadas em até 4h da coleta ou armazenadas congeladas até a realização do exame
--------------------------------------	--	------------------------	---	---

TABELA 42.2 Características dos marcadores tumorais menos disponíveis

Marcador tumoral	Propriedades bioquímicas	Peso molecular	Principais aplicações clínicas	Limitações de utilização
Calcitonina	Peptídeo com 32 aminoácidos	~3,5 kDa	Capítulo 19	
Antígeno tumoral 15-3 (CA15-3), BR 27.29	Mucina (peptídeo glicoproteico MUC-1) identificada por anticorpos monoclonais	> 250 kDa	Monitoramento de câncer de mama	Concentrações elevadas em doenças benignas do fígado, ovários, mama e em outras malignidades. p. ex., câncer de pulmão, câncer de cólon e câncer de ovário
Antígeno tumoral 19-9 (CA19-9)	Glicolípido que carrega o determinante do grupo sanguíneo de Lewis	~ 1.000 kDa	Monitoramento de carcinoma pancreático após resseção curativa	Não detectado em indivíduos negativos para o determinante do grupo sanguíneo de Lewis Concentrações elevadas em icterícia obstrutiva, colestase, cirrose, hepatite, pancreatite e doença do TGI não maligna Contaminação com saliva pode aumentar significativamente as concentrações
Catecolaminas	Aminas biogênicas	~0,2 Da	Capítulo 38	
Cromogranina A	Membro da família das graninas das glicoproteínas ácidas	~49 kDa	Monitoramento de tumores neuroendócrinos	Concentrações elevadas em insuficiências renal, hepática e cardíaca
CYFRA 21-1	Fragmentos de citoqueratina 19	~ 30 kDa	Monitoramento de carcinoma pulmonar	Contaminação com saliva pode aumentar significativamente as concentrações
Hormônios intestinais, p. ex., peptídeo intestinal vasoativo (VIP), polipeptídeo pancreático (PP), somatostatina, gastrina	Pequenos hormônios peptídicos	Variável	Capítulo 12	
Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2 ou c-erb2)	Glicoproteína de membrana codificada pelo oncogene <i>HER-2/neu</i>	185 kDa	Prediz resposta ao trastuzumab (Herceptin®)	
Proteína epididimal humana 4 (HE4)	Produto do gene <i>WFDC2 (HE4)</i> que está superexpresso em pacientes com carcinoma de ovário	~25 kDa	Monitoramento de câncer de ovário. Pode auxiliar no diagnóstico como parte do algoritmo de risco de malignidade ovariana (ROMA) Em avaliação	Concentrações elevadas em mulheres na pós-menopausa
Inibina A (α - β_A) Inibina B (α - β_B)	Glicoproteínas heterodiméricas formadas por uma subunidade α e uma subunidade β . Há várias formas da subunidade β	32 kDa	Monitoramento de tumores de células granulosas do ovário e tumores testiculares de Sertoli e Leydig	
β_2 -Microglobulina	Cadeia polipeptídica do complexo HLA	~11 kDa	Capítulo 30	
Enolase neurônio-específica (NSE)	Dímero da enzima enolase	~ 87 kDa	Monitoramento de carcinoma de pulmão, neuroblastoma e tumores neuroendócrinos	Deve-se evitar hemólise As amostras devem ser separadas dentro de 1h
Receptor de estrógeno	Fator de transcrição nuclear	~ 5 kDa	Prediz resposta à terapia endócrina em câncer de mama Parte da avaliação histológica das amostras teciduais	
<i>Prostate cancer gene 3 (PCA3)</i>	Produto proteico do gene <i>PCA3</i> em urina de pacientes com câncer	~ 86 kDa	Pode auxiliar no diagnóstico de câncer de próstata, particularmente em homens com biópsia negativa Em avaliação	
Fosfatase alcalina placentária (PLAP)	Isoenzima termoestável da fosfatase alcalina	~ 86 kDa	Monitoramento de tumores de células germinativas (seminomas)	Concentrações elevadas em fumantes

Receptor de progesterona	Fator de transcrição nuclear	Forma A: ~ 4 kDa Forma B: ~ 120 kDa	Prediz resposta à terapia endócrina no câncer de mama Parte da avaliação histológica das amostras teciduais	
Antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC)	Subfração glicoproteica do antígeno tumoral T4	48 kDa	Monitoramento de carcinomas de células escamosas	Contaminação com saliva ou pele pode elevar significativamente as concentrações
S-100	Proteína homodimérica		Melanoma	
Tireoglobulina (Tg)	Glicoproteína dimérica com duas subunidades idênticas	670 kDa	Monitoramento de cânceres de tireoide diferenciados	Concentrações elevadas em doença tireoidiana benigna A detecção pode sofrer interferência de autoanticorpos
Antígeno polipeptídico tecidual (TPA)	Fragmentos de citoqueratina 8, 18 e 19	~ 22 kDa	Monitoramento de carcinomas de bexiga e pulmão	Contaminação com saliva pode aumentar significativamente suas concentrações

Avaliação da utilidade clínica dos marcadores tumorais

Embora centenas de marcadores tumorais potenciais tenham sido investigados em mais de 200.000 artigos científicos, o número de marcadores tumorais que contribuem significativamente para o controle dos pacientes com câncer é extremamente pequeno, como mostrado nas [Tabelas 42.1 e 42.2](#). Historicamente, o otimismo exagerado de estudos pequenos e mal projetados sobre a descoberta de novos marcadores transforma-se em desilusão quando os resultados não conseguem ser confirmados em estudos mais amplos ou em outros centros. A dificuldade inerente à comparação de diferentes estudos comunicados em formatos não padronizados e a falta de consenso sobre a descoberta de novos marcadores tumorais tornam muito difícil a avaliação objetiva da utilidade clínica destes marcadores e tornam conservadoras as recomendações feitas por painéis de especialistas sobre o uso clínico desses marcadores.

Os três fatores clínicos que devem ser considerados na avaliação de um marcador tumoral são: utilidade clínica, magnitude do benefício e confiabilidade. A dosagem de um marcador tumoral pode fornecer informações em múltiplas etapas do diagnóstico e do tratamento ([Tabela 42.3](#)). Porém, até que estudos apropriados sejam realizados, é difícil a determinação da melhor forma de utilização de um marcador tumoral em circunstâncias particulares. Após a identificação de um uso específico (i.e., a utilidade), é necessário determinar o valor clínico (i.e., a magnitude) da utilização do marcador tumoral para aquela aplicação através da avaliação da diferença entre resultados dos pacientes positivos para os marcadores e os resultados dos pacientes negativos para os marcadores. Esta avaliação deve ser realizada idealmente em um estudo clínico randomizado e controlado desenvolvido para este propósito. A precisão e a acurácia (i.e., confiabilidade) clínicas precisam então ser estabelecidas, já que o marcador será útil somente se os resultados forem reprodutíveis. Neste contexto, é importante observar que, embora seja necessário demonstrar uma diferença estatisticamente significativa nas concentrações dos marcadores tumorais entre grupos de pacientes que demonstram que um marcador pode ser potencialmente útil, isto não é evidência suficiente de que um marcador é clinicamente benéfico (i.e., de que ele deve ser usado). Esta diferença estatisticamente significativa sugere meramente que as diferenças observadas não ocorrem por acaso. É também essencial garantir a confiança e a reprodutibilidade da análise bioquímica, a padronização dos ensaios e o teste objetivo dos desempenhos clínico e analítico em estudos apropriadamente projetados e bem conduzidos.

Um sistema de avaliação da utilidade clínica de marcadores tumorais (Tumor Marker Utility Grading System [TMUGS]) desenvolvido alguns anos atrás é uma ferramenta útil para este tipo de avaliação e as recomendações feitas neste sistema têm sido implementadas em alguns casos como, por exemplo, na melhoria da padronização dos ensaios imuno-histoquímicos para a detecção de HER-2 e na exatidão analítica e equimolaridade da dosagem sérica de PSA. O TMUGS também descreve níveis de evidência para a avaliação da utilidade clínica dos marcadores tumorais, uma estratégia adotada pela US National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) que desenvolveu, como consequência, diretrizes práticas em medicina laboratorial (Laboratory Medicine Practice Guidelines) para a utilização de marcadores tumorais na clínica. Outra diretriz criada neste sentido é o Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK), que fornece diretrizes sobre planejamento de estudos, hipóteses pré-planejadas, características do paciente e da amostra e métodos de ensaio e de análise estatística, e complementando as diretrizes Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) e Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD). Estas diretrizes devem ajudar a estimular o melhor planejamento e a publicação de estudos sobre marcadores tumorais no futuro.

Dosagem de marcadores tumorais e as responsabilidades do laboratório clínico

Motivações para a solicitação de dosagem de marcadores tumorais

O conhecimento sobre os resultados da dosagem de marcadores tumorais pode fornecer dados clínicos úteis relacionados aos diferentes aspectos do manejo do paciente ([Tabela 42.3](#)). Para sua utilização no rastreamento e diagnóstico de câncer, o

marcador tumoral “perfeito” deveria estar ausente nos indivíduos sadios (100% de especificidade) e deveria apresentar concentrações elevadas em todos os pacientes com câncer (100% de sensibilidade). Além disso, a concentração sérica do marcador tumoral “perfeito” deveria acuradamente refletir o tamanho do tumor. Infelizmente, não há um marcador tumoral “perfeito” e é muito variável a distância que os marcadores disponíveis atualmente estão deste ideal. Consequentemente, o valor preditivo de um resultado positivo ou negativo também varia e depende muito da população considerada (Cap. 2).

TABELA 42.3 Exemplos de aplicações das medições de marcadores tumorais em diferentes fases do diagnóstico e tratamento

Aplicação	Exemplos
Avaliação de risco	PSA: usado com ou sem toque retal para avaliar o risco de câncer de próstata e determinar a necessidade de biópsia
Rastreamento	HCG: rastreamento de mulheres que já tiveram gravidez molar e que apresentam alto risco de desenvolvimento de coriocarcinoma
Diagnóstico diferencial	CA125: juntamente com o estado menopausal e achados ultrassonográficos, contribui para o cálculo do risco do índice de malignidade no diagnóstico diferencial de mulheres com massas pélvicas
Prognóstico: predição do relapso ou progressão:	
em doença primária	CEA: medições em intervalos de três meses após terapia curativa em pacientes para avaliação da necessidade de tratamento adicional
em doenças metastáticas	Tireoglobulina: após ablação da tireoide, concentrações séricas crescentes sugerem um local alternativo de produção
Prognóstico: predição de resposta à terapia:	
em doença primária	Receptores de estrógeno e progesterona: a presença ou ausência destes receptores em câncer de mama determina o quão efetiva pode ser a terapia endócrina
em doença metastática	AFP, hCG e LDH: em pacientes com tumores de células germinativas, as concentrações destes marcadores são utilizadas para avaliar o prognóstico
Monitoramento do curso da doença:	
para detectar relapso em paciente sem evidência de doença após a terapia	AFP, hCG e LDH utilizados no acompanhamento dos pacientes com tumores de células germinativas tratados CA125 utilizado para monitorar pacientes com câncer de ovário
para acompanhar doença detectável	AFP, hCG e LDH utilizados no acompanhamento dos pacientes com tumores de células germinativas tratados CA125 utilizado para monitorar pacientes com câncer de ovário

Há cada vez mais interesse em melhorar a especificidade de alguns marcadores (p. ex. AFP, CA125 e PSA) através do uso de medições seriadas para avaliar a taxa de mudança na concentração do marcador ao longo do tempo nos pacientes individuais. Tais medições podem contribuir para o diagnóstico mas, na prática, é mais provável que elas sejam utilizadas no monitoramento do paciente após o tratamento, papel clínico que, aliás, é o mais bem estabelecido para os marcadores tumorais. Se a melhora na condição do paciente através deste monitoramento depender da disponibilidade de novas opções de tratamento, aumentos na concentração do marcador devem indicar doença progressiva. Caso esteja disponível um tratamento potencialmente curativo como, por exemplo, no caso de pacientes com tumores de células germinativas recorrentes, a identificação imediata de pacientes com concentrações crescentes de marcadores tumorais é essencial; a incapacidade de realizar tal identificação pode constituir um erro clínico crítico. Porém, caso não haja terapias alternativas, o conhecimento da doença progressiva antes que ela se torne clinicamente evidente não pode beneficiar o paciente e pode ter consequências psicológicas adversas. Neste caso, aconselha-se descontinuar o monitoramento do marcador tumoral. O monitoramento seriado também pode ser útil para pacientes com tumores com baixa probabilidade de progressão e que, portanto, não precisam de tratamento ou o tratamento pode ser postergado: programas de vigilância ativa (algumas vezes chamado de “espera vigilante”), incluindo medições seriadas de PSA, são apropriados para alguns homens com câncer de próstata indolente.

Seleção do marcador tumoral

Na prática, o laboratório de bioquímica clínica recebe três tipos de solicitações de dosagem de marcadores tumorais: solicitações para pacientes com câncer diagnosticado que já passaram por centros especializados; solicitações para pacientes com suspeita de câncer em atenção secundária e solicitações para os pacientes que consultam seu clínico geral. As solicitações no primeiro grupo são provavelmente as mais apropriadas e geralmente são realizadas para confirmar o diagnóstico dos pacientes, para monitorar a resposta ao tratamento ou, ainda, para detectar recorrência.

Os médicos não especialistas em hospitais ou em clínicas devem ser encorajados a considerar cuidadosamente a utilidade do resultado da dosagem de um marcador tumoral antes de solicitá-la. As solicitações de dosagem para “rastreamento de marcador tumoral” ou “confirmação de tumor maligno”, particularmente as feitas em unidades de emergência ou em outras

unidades receptivas, devem ser ativamente desencorajadas. Como, de forma geral, as solicitações não podem ser examinadas antes da análise, os laboratórios devem fornecer orientações abrangentes a respeito da seleção apropriada de marcadores tumorais assim como as limitações da utilização destes marcadores. As dosagens da maioria dos marcadores tumorais não têm sensibilidade ou especificidade suficiente, particularmente para o diagnóstico precoce, para serem consideradas como exames diagnósticos, embora elas possam contribuir para o diagnóstico. É importante salientar que, independente do tipo de câncer ou marcador tumoral, um resultado dentro do intervalo de referência nunca exclui malignidade ou doença progressiva.

Os solicitantes devem estar conscientes de que o inverso também é verdadeiro. O aumento na concentração de um marcador tumoral não necessariamente indica malignidade, já que a concentração de um marcador pode estar alta em várias condições de benignidade. O aumento da concentração pode estar associado a mais de um tipo de tumor, já que, com algumas poucas exceções, os marcadores tumorais não são específicos a órgãos. Os próprios bioquímicos clínicos também devem considerar cuidadosamente a solicitação de qualquer exame adicional que possa levar ao diagnóstico de malignidade e, antes de fazê-lo, devem entrar em acordo com o médico responsável pelo paciente. O Pathology Harmony, iniciativa que visa à harmonização nos laboratórios de patologia do Reino Unido, preparou recentemente um pacote de orientações gerais sobre a utilização da dosagem de marcadores tumorais que pode ser prontamente disseminado aos não especialistas.

Solicitações pré-analíticas

Embora o momento de coleta de uma amostra de sangue não seja geralmente crítico, uma amostra coletada antes do tratamento é útil para a interpretação dos resultados subsequentes. As amostras devem sempre ser coletadas antes de qualquer procedimento investigativo, já que tal procedimento pode causar liberações transitórias de marcadores tumorais na circulação (p. ex. aumento nas concentrações de PSA após inserção de um cateter urinário ou biópsia de próstata, de CA125 após cirurgia abdominal e de CEA após colonoscopia). Condições que possivelmente podem afetar transitoriamente as concentrações de marcadores tumorais (p. ex. aumentos significativos nas concentrações de PSA em homens com infecções ativas do trato urinário ou de CA19.9 em pacientes com colestase) devem ser excluídas. A falha em reconhecer resultados falso-positivos devido à coleta de amostras em momentos inapropriados pode causar sofrimento desnecessário ao paciente, assim como diminuição da confiança nos exames laboratoriais. Alguns exemplos adicionais estão listados nas [Tabelas 42.1 e 42.2](#).

Solicitações analíticas

As instruções do fabricante devem sempre ser seguidas ao se realizarem as medições dos marcadores tumorais e um controle interno de qualidade (CIQ) e uma avaliação externa de qualidade (AEQ) devem ser cuidadosamente definidos para monitorar o desempenho da dosagem. As amostras para o CIQ e o AEQ devem ser semelhantes ao soro do paciente e devem possuir concentrações clinicamente relevantes, incluindo as concentrações próximas aos limites importantes de decisão. A avaliação regular da reprodutibilidade e estabilidade dos resultados ao longo do tempo é particularmente importante para todos os marcadores tumorais, já que esses marcadores são monitorados por longos períodos de tempo. A garantia de boa reprodutibilidade em baixas concentrações é crítica já que um tratamento pode ser iniciado somente com base em um pequeno aumento relativo na concentração de um marcador tumoral. Alguns exemplos são a AFP e a hCG em tumores de células germinativas e PSA após prostatectomia em câncer de próstata.

Grandes esforços internacionais estão sendo direcionados a fim de melhorar a comparabilidade dos métodos de dosagem de marcadores tumorais através das seguintes ações: encorajamento da execução de uma calibração acurada contra os padrões internacionais relevantes, caso eles existam ([Tabela 42.4](#)); produção de reagentes de referência que permitam uma melhor caracterização dos ensaios; organização de reuniões colaborativas para a identificação das especificidades dos anticorpos clinicamente mais adequados; e encorajamento da utilização de ensaios equimolares quando relevante (p. ex. em ensaios de determinação da concentração de PSA que reconhecem igualmente tanto o PSA livre quanto o complexado). No entanto, a heterogeneidade molecular da maioria dos marcadores tumorais (como ilustrado pelo número de moléculas relacionadas à hCG na [Tabela 42.4](#)) significa que os resultados obtidos com métodos diferentes não são intercambiáveis. Os bioquímicos clínicos devem estar cientes das características dos métodos utilizados no seu próprio laboratório. Eles devem também estar familiarizados com a vulnerabilidade dos seus métodos por causa de interferências potenciais, tais como efeito prozona, contaminação cruzada e interferência de anticorpos heterofílicos ou humanos anticamundongo ([Quadro 42.1](#)).

TABELA 42.4 Padrões (IS), preparações (IRP) e reagentes (IRR) de referência internacional para os marcadores tumorais

Marcador tumoral	Código	Ano de estabelecimento	Descrição
Padrões e preparações de referência internacional			

AFF	IS 72/225	1972	Soro de cordão umbilical (50%): unidades de massa
CA125	Sem Padrões Internacionais disponíveis		
CA15-3			
CA19-9			
CEA	IRP 73/601	1973	CEA purificado de metástases hepáticas de câncer colorretal primário: unidades arbitrárias
hCG	IS 07/634	2007	hCG urinário altamente purificado: unidades arbitrárias e unidades molares
α -hCG	IS 75/569	1975	Unidades arbitrárias
β -hCG	IS 75/551	1975	Unidades arbitrárias

Reagentes de referência internacional

hCG	IRR 99/688	2001	Altamente purificado: unidades molares
hCGn	IRR 99/642	2001	Forma clivada do hCG: unidades molares
α -hCG	IRR 99/720	2001	α -hCG urinário altamente purificado dissociado do hCG: unidades molares
β -hCG	IRR 99/650	2001	Altamente purificado, não ligado ao dímero intacto: unidades molares
β -hCGn	IRR 99/692	2001	β -hCG parcialmente degradado: unidades molares
β -hCGcf	IRR 99/708	2001	Unidades molares
PSA	IRR 96/670	2001	Proporção de 90:10 de PSA ligado e PSA livre: unidades de massa
fPSA	IRR 96/668	2001	PSA livre purificado: unidades de massa
Tireoglobulina	CRM 457	1996	Tireoglobulina purificada: unidades de massa

A maioria dos imunoenaios disponíveis atualmente são calibrados com os padrões pertinentes, caso eles existam. A falta de padrões internacionais para os antígenos

CA é um grande obstáculo para a melhoria da comparabilidade entre métodos.

α -hCG, subunidade α da hCG; β -hCG, subunidade β da hCG; hCGn, hCG clivada; β -hCGn, subunidade β da hCG clivada; β -hCGcf, fragmento do dímero de β -hCG.

Os padrões e reagentes de referência internacional estão disponíveis no *National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts, Reino Unido*: http://www.w.nibsc.ac.uk/catalog/standards/preps/sub_endo.html

QUADRO 42.1 Causas potenciais de resultados errôneos que são particularmente relevantes aos marcadores tumorais

Efeito prozona

- As concentrações de marcadores tumorais variam ao longo de várias ordens de grandeza. Protocolos que permitam identificar o efeito prozona em altas doses são essenciais para evitar a comunicação de resultados erroneamente baixos, particularmente em pacientes para quem os marcadores estão sendo medidos pela primeira vez. (O efeito prozona pode ser minimizado através da utilização de anticorpos em fase sólida com maior capacidade de ligação, através de ensaios com duas diluições ou utilizando ensaios sequenciais que incluem um passo de lavagem).

Contaminação cruzada

- Problema que ocorre sempre que altas concentrações de marcadores tumorais são encontradas nas amostras; neste caso, os resultados precisam ocasionalmente ser conferidos.

Interferência de anticorpos heterofílicos ou humanos anticamundongo (HAMA)

- Resultados falsamente elevados ou baixos podem ser obtidos para as amostras de pacientes contendo anticorpos anti-imunoglobulina G (IgG) capazes de reagir com os anticorpos utilizados no exame. A presença de HAMA, frequentemente induzida em pacientes com câncer que são submetidos a tratamento com anticorpos monoclonais de camundongo para realização de exames de imagem ou fins terapêuticos, também pode exibir resultados errôneos. Esta interferência pode ser detectada através da reanálise da amostra após tratamento com um agente bloqueador (que é comercialmente disponível imobilizado em tubos) através da adição de soro de camundongo não imune à mistura da reação ou através da reanálise da amostra por um método diferente. Um exemplo de tal interferência é dado na [Tabela 42.8](#).

Relatório dos resultados da dosagem de marcadores tumorais

O relatório de apresentação cumulativa e/ou gráfica dos resultados das medições seriadas pode identificar as tendências da concentração de marcadores – que são geralmente mais informativas do que os valores individuais – e pode alertar o laboratório sobre resultados inesperados (p. ex., mudanças súbitas) que exigem uma investigação mais aprofundada. O armazenamento de informação clínica resumida (p. ex., “pós-operatório”) preferencialmente em computadores do laboratório e em relatórios impressos pode ser útil tanto para identificar os resultados fora dos padrões quanto para auxiliar na interpretação dos resultados.

Devido a diferenças nos resultados da dosagem dos marcadores tumorais relacionadas ao método utilizado, recomenda-se que este método seja indicado no relatório clínico. Caso haja ocorrido uma mudança no método de intervenção da doença, é altamente desejável que o laboratório também indique se esta intervenção pode ter afetado a interpretação da tendência dos resultados. Os intervalos de referência específicos ao método utilizado devem ser fornecidos, embora, para o monitoramento seriado, a própria linha de base do paciente forneça o ponto de referência mais importante para os resultados futuros. Os laboratoristas e clínicos deverão estabelecer um diálogo ativo sobre os pontos de decisão clínica apropriados (p. ex., na utilização de medições de PSA para seleção de pacientes para biópsia) e devem saber como estes limites foram derivados. Os laboratórios podem aumentar o valor de seus relatórios através da adição de comentários interpretativos curtos referentes aos

resultados analíticos e preferencialmente individualizados para o solicitante (p. ex., omitindo alguns comentários para os especialistas). As meias-vidas dos marcadores tumorais, isto é, os períodos de tempo em que as concentrações destes marcadores tumorais na circulação sofrem uma redução de 50% após a remoção completa do tecido tumoral, são medidas importantes de eficácia terapêutica, particularmente para tumores de células germinativas, e podem ser úteis para o laboratório calcular as meias-vidas de AFP e hCG (p. 858 para mais informações). Saber se a mudança na concentração de um marcador é provavelmente significativa ou não é também útil e deve levar em consideração tanto as variações biológicas quanto as analíticas. Um aumento confirmado de 30%, ou dois aumentos seriados de 20-25%, são frequentemente considerados clinicamente significativos. As recomendações sobre a necessidade de amostras adicionais para confirmação e a frequência desejável de medições dos marcadores tumorais também são úteis.

O bioquímico clínico deve identificar resultados urgentes que possam ser necessários para o manejo imediato do paciente e garantir que estes resultados cheguem ao clínico prontamente; se necessário, os resultados devem ser informados por telefone. Os resultados nesta categoria incluem aqueles que podem ser utilizados para diagnosticar doença avançada em pacientes criticamente doentes, mas tratáveis (p. ex., AFP em hepatoblastoma; hCG em coriocarcinoma; AFP e hCG em tumores de células germinativas não seminomatosas; PSA em homens com câncer de próstata avançado que podem responder à terapia endócrina). A prestação de um serviço proativo e de alta qualidade na dosagem de marcadores tumorais ajuda a incentivar a boa comunicação entre os laboratoristas e os clínicos e deve facilitar tanto o uso adequado dos exames de dosagem dos marcadores tumorais quanto a identificação precoce de quaisquer resultados que não estão de acordo com o quadro clínico. Um exemplo de um relatório laboratorial com muitos destes requisitos é mostrado na [Figura 42.1](#).

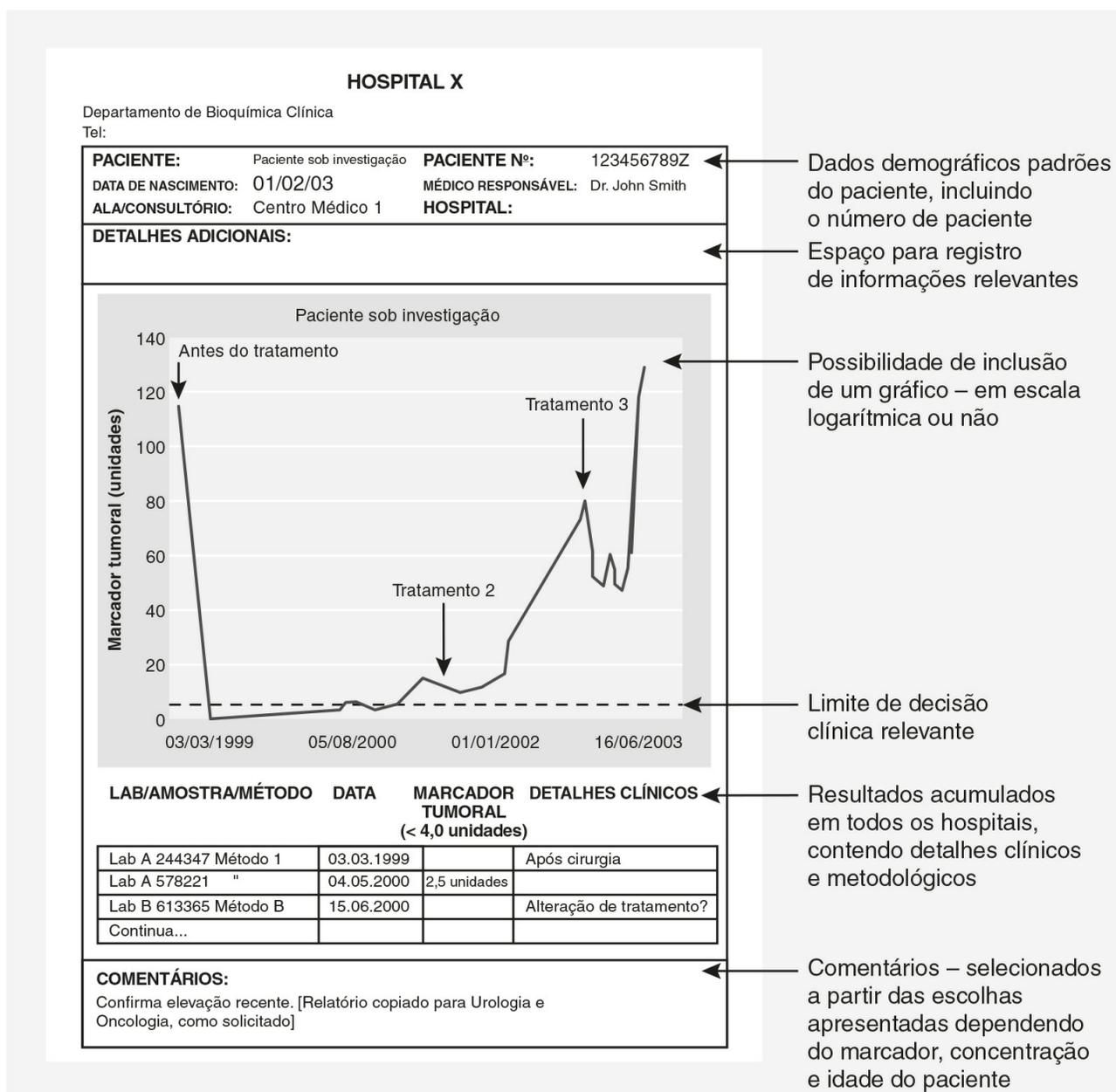


FIGURA 42.1 ■ Possível modelo para um relatório de laboratório clínico para marcadores tumorais que atendem às recomendações atuais para preparação de relatório.

MARCADORES TUMORAIS NO CONTROLE DE TIPOS ESPECÍFICOS DE CÂNCER

As diretrizes nacionais sobre a gestão da maioria dos tumores – diretrizes estas que são atualizadas regularmente – são agora amplamente disponíveis, principalmente através da internet. Redes regionais de câncer também são uma valiosa fonte de informação que têm desenvolvido frequentemente versões modificadas de diretrizes nacionais adaptadas para o uso local. A melhor utilização possível dos marcadores tumorais para avaliação de prognóstico, monitoramento de tratamento e detecção de doença recidivante tem sido estudada em mais detalhes para coriocarcinoma tumores de células germinativas, doenças relativamente raras para as quais as medições de marcadores tumorais são obrigatórias para o manejo clínico. Enquanto as medições de marcadores tumorais séricos também contribuem significativamente para o controle de algumas das doenças malignas mais comuns (p. ex., câncer de ovário, câncer colorretal e câncer de próstata), elas são menos amplamente utilizadas para o controle de outros tipos de câncer (p. ex., câncer de bexiga, câncer de mama e câncer de pulmão). Nas seções seguintes são apresentadas brevemente as contribuições atuais dos marcadores tumorais para o manejo clínico de uma série de doenças malignas importantes.

Câncer de bexiga

O sintoma mais comum de câncer de bexiga é hematúria intermitente, que está presente em 80-85% dos pacientes. A maioria dos tumores de bexiga são carcinomas de células transitórias, mas ocorrem também adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas e sarcomas. Em alguns pacientes, a citologia urinária é positiva para células tumorais, mas o diagnóstico geralmente é estabelecido através de um exame cistoscópico.

A citologia urinária é muito eficaz na detecção de tumores de bexiga com alto grau de malignidade, mas não consegue detectar a maioria dos neoplasmas uroteliais papilares de baixo potencial maligno. Ensaios comercialmente disponíveis para a detecção de dois marcadores tumorais presentes na urina foram recentemente aprovados pela agência federal americana que regula alimentos e produtos farmacêuticos nos Estados Unidos (FDA) para a detecção de câncer de bexiga recorrente. Os ensaios BTA (antígeno associado ao tumor da bexiga) -Trak® e -Stat® detectam o fator H do complemento e proteínas relacionadas que estão envolvidas na regulação da via alternativa de ativação do complemento para evitar lesões em células sadias mediadas pelo complemento. Uma versão remota deste ensaio também está disponível. O exame de detecção da proteína de matriz nuclear 22 (NMP22T®) é uma medida quantitativa da proteína do aparelho mitótico nuclear, um componente da matriz nuclear que está superexpresso em câncer de bexiga. Ambos os testes são mais sensíveis do que a citologia na detecção de tumores de bexiga com baixo grau de malignidade, mas são menos específicos e suas altas taxas de falso-positivos limitam a sua aplicação clínica. O ensaio de hibridação *in situ* com fluorescência UroVysion®, exame que detecta aneuploidia de cromossomos selecionados associados ao câncer de bexiga e que foi aprovado pela FDA para triagem de pacientes com câncer de bexiga recorrente, tem melhor especificidade.

Câncer de mama

O câncer de mama é de longe o tipo de câncer mais comum e afeta mulheres em todo o mundo com cerca de um milhão de novos casos diagnosticados a cada ano. As principais características de apresentação em mulheres com câncer de mama sintomático são a presença de nódulo, alterações ou secreções no mamilo e alterações no contorno e na pele da mama.

Rastreamento e diagnóstico

Atualmente, os biomarcadores sanguíneos disponíveis não têm nenhuma utilidade para o diagnóstico precoce do câncer de mama sintomático ou assintomático, sendo a triagem do assintomático realizada através de programas nacionais de triagem usando mamografia. Os indivíduos que têm maior risco de câncer de mama porque são portadores de mutações genéticas nos genes *BRCA1*, *BRCA2* ou *TP53* e aqueles com um forte histórico familiar de câncer de mama (p. ex., parentes próximos diagnosticados com câncer de mama ainda quando jovens) podem ser elegíveis para triagem com exames de ressonância magnética (MRI), como é recomendado no Reino Unido pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE). O diagnóstico definitivo requer biópsia e histopatologia.

Prognóstico

A dosagem dos receptores de estrógeno (ER) e progesterona (PR) em tecido de biópsia tumoral obtido no momento do diagnóstico é obrigatória para a determinação da probabilidade de resposta à terapia endócrina tanto para câncer de mama inicial quanto avançado (metastático). Os ensaios de imunoabsorção enzimática para a medição do ER e PR foram substituídos por avaliação imuno-histoquímica que pode ser realizada em seções de tecido fixado em parafina de tumores

pequenos que, agora, são detectados por triagem. A dosagem tecidual da HER-2 (ou o seu gene), uma glicoproteína que controla o crescimento de células e é amplificada em ~30% dos tumores de mama em estágio inicial, por imuno-histoquímica ou hibridização fluorescente *in situ*, é agora essencial em todos os pacientes recém-diagnosticados com câncer de mama. Os pacientes com tumores que não produzem HER-2 não são beneficiados pelo tratamento com trastuzumab (Herceptin®), um anticorpo monoclonal humanizado contra HER-2 que é tanto administrado isoladamente quanto em adição a outro tratamento quimioterápico. Está disponível um ensaio para a dosagem da forma solúvel de HER-2 sérica com valor potencial tanto para o prognóstico quanto para o monitoramento da terapia com trastuzumab em doentes com câncer de mama avançado. No entanto, este ensaio não é amplamente usado.

Monitoramento

O marcador tumoral CA15-3 é uma mucina de alto peso molecular que, juntamente com outros marcadores tumorais derivados da glicoproteína MUC-1 (p. ex., BR27-29), pode ser utilizada para monitorar a resposta ao tratamento, sendo o aumento na concentração destas proteínas uma indicação precoce de progressão em alguns pacientes. Atualmente não se recomenda a utilização da dosagem destes marcadores na rotina clínica, uma vez que não existe ainda nenhuma evidência de que a intervenção terapêutica antes da detecção radiológica ou clínica do tumor recorrente é benéfica. No entanto, em pacientes individuais, a medida do CA15-3 pode ajudar a determinar se os sintomas ósseos são devido à doença benigna ou maligna, já que altas concentrações são frequentemente associadas à doença metastática. O CA15-3 pode também ser útil no monitoramento da resposta à terapia em doença avançada caso não haja outros indicadores de resposta e caso as concentrações crescentes indiquem interrupção de todos os tratamentos, exceto os paliativos. Tal como com outros marcadores tumorais, a baixa sensibilidade do CA15-3 significa que os resultados dentro do intervalo de referência não excluem doença ativa ou progressão.

Câncer cervical

Mundialmente, o câncer cervical é a principal causa de morte de câncer ginecológico com taxas de incidência em países em desenvolvimento muito mais elevadas do que as nos países desenvolvidos. Como o câncer cervical avança lentamente a partir de neoplasia intraepitelial cervical pré-invasiva para câncer invasivo, a detecção de mulheres assintomáticas com esfregaços regulares fornece um meio eficaz de detecção precoce. A adição do exame de detecção do vírus do papiloma humano (HPV) surgiu para melhorar a eficácia da detecção, já que certos tipos de HPV estão envolvidos no desenvolvimento de câncer cervical.

As mulheres com câncer cervical, mas que ainda não foram diagnosticadas, podem apresentar sintomas de sangramento vaginal anormal e, em casos avançados, dor pélvica e sintomas de pressão relacionados ao intestino ou à bexiga. O tratamento da doença em estágio inicial normalmente requer histerectomia radical e linfadenectomia pélvica com radioterapia adjuvante, se a doença estiver presente também nos nódulos linfáticos. Cirurgia e quimioterapia e radioterapia concomitantes ou quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia radical são opções para a massa tumoral. As dosagens plasmáticas de CEA e CA125 podem ser clinicamente úteis em pacientes com adenocarcinomas cervicais que representam de 10 a 15% de todos os tumores cervicais. A maioria das pacientes com câncer cervical (~ 85%), no entanto, têm carcinomas cervicais de células escamosas e, nestes casos, o marcador tumoral potencialmente mais útil é o antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC), um inibidor de serino-protease.

Rastreamento e diagnóstico

As baixas sensibilidade e especificidade da dosagem de SCC, particularmente na detecção de doença em estágio inicial, impedem seu uso no rastreamento ou diagnóstico. Para este diagnóstico, é necessária evidência imuno-histológica. Embora 60% dos pacientes com câncer cervical tenham concentrações elevadas de SCC no momento do diagnóstico, estes valores elevados também são encontrados em outros carcinomas de células escamosas (p. ex., pulmão, esôfago e cabeça e pescoço), assim como em doenças benignas (p. ex., psoríase, eczema, sarcoidose).

Prognóstico

Alguns estudos sugerem que uma concentração elevada da SCC é um fator de risco independente para baixa taxa de sobrevivência, mas outros estudos contradizem isto. Alguns estudos também sugerem que a determinação das concentrações de SCC antes do tratamento pode ser útil para estratificar pacientes com maior risco de recorrência e, portanto, que necessitam de terapia mais intensiva. Porém, estudos clínicos formais serão necessários para confirmar esta utilidade.

Monitoramento

Vários estudos têm confirmado que as concentrações de SCC estão fortemente correlacionadas ao curso clínico do câncer cervical, com um tempo de espera de até 14 meses para detecção da progressão antes do início dos sintomas clínicos. Porém, ainda não se sabe se a detecção precoce melhora o resultado do tratamento. Como apenas 10% dos pacientes com doença recorrente podem ser curados e a maioria destes pacientes têm sintomas clínicos, é pouco provável que a dosagem de SCC seja amplamente adotada até que surjam melhores opções de tratamento.

Coriocarcinoma

Veja a seção sobre neoplasia trofoblástica gestacional adiante.

Câncer colorretal

Em todo o mundo, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum, com mais casos no mundo desenvolvido do que na África e na Ásia. Sua incidência aumenta à medida que as populações adotam um estilo de dieta ocidental. O risco de recorrência e subsequente morte por CCR está intimamente relacionado ao estágio da doença no momento da cirurgia primária. Embora os tratamentos do câncer de cólon e do câncer retal sejam diferentes, tais tumores podem ser considerados em conjunto em termos de dosagem de marcador tumoral.

Rastreamento

Os indivíduos em risco elevado de desenvolver CCR (p. ex., aqueles com câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC, Síndrome de Lynch), polipose adenomatosa familiar (FAP) ou um forte histórico familiar de CCR (p. ex., parente de primeiro grau com CCR diagnosticado antes dos 45 anos)) devem ser encaminhados para uma unidade de genética clínica para avaliação de risco e triagem endoscópica. Mutações em genes de reparo de DNA (p. ex., *MLH1* e *MSH2*) predis põem indivíduos a tumores adicionais, incluindo os do endométrio, ovário, do trato genitourinário, intestino delgado e das vias biliares. Indivíduos com FAP têm maior risco de desenvolver tumores duodenais e tumores da tireoide.

A detecção precoce do CCR utilizando a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) tem demonstrado reduzir a mortalidade em vários estudos clínicos aleatorizados. Alguns países agora fornecem programas de rastreamento baseados na PSOF para grupos etários definidos (para indivíduos com mais de 60 anos de idade na população em geral e para idades mais precoces em grupos de alto risco). Este rastreamento é realizado a cada dois anos no Reino Unido que, atualmente, utiliza o teste do guaiacol, que detecta atividade pseudoperoxidase de hemoglobina intacta ou livre. Este teste tem muitas limitações: baixa sensibilidade e especificidade para CCR, falta de especificidade para a hemoglobina humana, vulnerabilidade à interferência de alguns alimentos e medicamentos e dificuldades associadas à sua automatização. Rastreamentos utilizando métodos baseados em guaiacol estão, portanto, sendo gradualmente substituídos por rastreamentos que utilizam ensaios imunológicos fecais que detectam a globina da hemoglobina e podem ser utilizados quantitativamente com um valor de corte ajustável para a concentração. Todos os PSOFs carecem de especificidade e resultados positivos observados no rastreamento devem ser acompanhados por colonoscopia. Os marcadores baseados na detecção de DNA são potencialmente mais específicos do que o PSOF e poderão substituir o PSOF assim que for identificado um painel de marcadores clinicamente eficazes em termos de custos. Atualmente, no entanto, o custo e as dificuldades técnicas relacionadas a estes ensaios impedem a sua adoção.

Diagnóstico

Embora o CEA seja o marcador mais utilizado para CCR, dependendo do valor de corte escolhido, o CEA sérico estará elevado em apenas 30 a 50% dos pacientes com CCR no momento do diagnóstico. A especificidade do CEA também é baixa, uma vez que suas concentrações podem estar elevadas em doenças benignas hepáticas e renais, em outros tumores malignos (p. ex., câncer de mama, câncer gástrico, câncer de pulmão, mesotelioma, câncer esofágico e câncer de pâncreas) e também em fumantes. Portanto, o CEA não pode ser usado isoladamente para diagnosticar mesmo CCR avançado. No entanto, as concentrações elevadas podem ajudar no diagnóstico em certas circunstâncias clínicas (p. ex., na indicação de alta probabilidade de malignidade em um paciente idoso frágil que não pode ser submetido a investigações invasivas) e a confirmação de concentrações significativamente elevadas (CEA sérico > 40 µg/L) são sugestivos de doença metastática.

Prognóstico e estadiamento

O mais forte preditor de recorrência do CCR é o estágio histopatológico da doença que é avaliado usando o Sistema de Estadiamento de Dukes ou uma de suas versões modificadas ([Tabela 42.5](#)). Este sistema leva em consideração a invasão tumoral local, o comprometimento dos linfonodos regionais e a presença de metástases distantes. A taxa de sobrevivência em

cinco anos para os pacientes com doença no estágio A de Dukes é de mais de 90%, enquanto para aqueles com doença no estágio D é menor do que 10%.

TABELA 42.5 Sistemas de estadiamento patológico utilizados no câncer colorretal

	<i>Estádio patológico</i>	
	Dukes	UICC/AJCC
Extensão da disseminação da malignidade		
Tumor encontrado somente na parte mais interna da mucosa do cólon (carcinoma <i>in situ</i>)	–	0
Tumor começa a se espalhar, mas ainda fica confinado às partes internas das mucosas do cólon e reto	A	I
Tumor se dissemina mais profundamente no ou através do cólon ou reto, possivelmente invadindo tecidos vizinhos	B	II
Invasão tumoral aos linfonodos regionais	C	III
Metástases em locais distantes (com maior frequência nos pulmões e no fígado)	D	IV

UICC, International Union Against Cancer; AJCC, American Joint Committee on Cancer

As concentrações elevadas de CEA no pré-operatório estão associadas a um pior prognóstico, enquanto aquelas dentro do intervalo de referência são geralmente associadas a melhores resultados. O Expert Panel of the American Joint Committee on Cancer sugere que as dosagens das concentrações de CEA devam ser incorporadas ao sistema de estadiamento TNM (um sistema internacional de estadiamento baseado em tumor-nodo-metástase) para CCR, mas esta proposta ainda não foi formalmente adotada. Em apoio a esta proposta, o College of American Pathologists Expert Panel tem classificado as concentrações séricas de CEA no pré-operatório como marcador prognóstico Categoria I para CCR. Na prática, o exame patológico de tumor ressecado determina atualmente o prognóstico e a necessidade de terapia adjuvante, mas concentrações pré-operatórias do CEA podem fornecer informação prognóstica adicional complementando a histopatologia em pacientes com CCR recém-diagnosticados. Outras informações também podem ser obtidas a partir de novos marcadores prognósticos, p. ex., instabilidade de microssatélites e perfil de expressão gênica. Avaliações adicionais desses novos marcadores são necessárias antes de sua implementação na rotina clínica, mas é provável que a medição de CEA continuará a ser ao mesmo tempo mais simples e mais barata.

Monitoramento

O CEA sérico é um marcador confiável e validado para o monitoramento e a detecção de doença recorrente no CCR. No entanto, é importante considerar se a dosagem de CEA sérico realmente é benéfica ao paciente. O monitoramento da doença deve ser realizado somente se este contribuir para uma atuação clínica que possa melhorar a sobrevivência ou a qualidade de vida do paciente, p. ex., através da detecção precoce de recorrência que é passível de tratamento.

Meta-análises de uma série de estudos clínicos confirmam que o acompanhamento intensivo da doença resulta em uma redução de 20 a 30% na mortalidade, mas a variação nas estratégias e formas de divulgação dos resultados destes acompanhamentos torna difícil determinar qual seria a melhor combinação de exames e quando realizá-los. No entanto, os resultados sugerem que a inclusão de medições regulares de CEA em regimes de acompanhamento intensivo é necessária para o alcance de uma melhoria significativa na sobrevivência. O acompanhamento intensivo é uma estratégia de baixo custo, sendo a medição de CEA um dos exames mais acessíveis financeiramente: estima-se que o custo com a dosagem de CEA corresponda à metade do custo de uma radiografia de tórax e a um décimo do custo de uma colonoscopia nos EUA.

Vários especialistas têm recomendado a medição do CEA em pacientes com CCR em estágio Dukes B ou C e que podem ser elegíveis para intervenção adicional (p. ex., ressecção de metástases hepáticas ou tratamento sistêmico) em caso de recorrência da doença. O CEA deve ser medido no início e, em seguida, a cada dois a três meses por pelo menos três anos após o diagnóstico e aproximadamente a cada seis meses por mais cinco anos. A medição de CEA após ressecção de metástases hepáticas exclusivas fornece informações úteis, com CEA caindo rapidamente após a ressecção bem-sucedida. Infelizmente, o CEA é um marcador relativamente sensível para metástases hepáticas, mas não para as metástases pulmonares.

Concentrações elevadas de CEA em paciente assintomático representam um dilema difícil. O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), órgão estadunidense sem fins lucrativos que reúne os principais centros de câncer do mundo, recomenda que, se as concentrações de CEA estiverem elevadas na presença de exames de imagem sem alterações, se deve repetir um exame de tomografia computadorizada (TC) a cada três meses até que a doença seja detectada ou as concentrações de CEA se estabilizem ou diminuam. O NCCN não recomenda a realização de uma cirurgia exploratória baseada unicamente no aumento das concentrações de CEA e nem a utilização de cintilografia com CEA marcado radioativamente em pacientes sem alterações nos exames de imagem. É importante observar que os resultados que revelam baixa concentração sérica de CEA não excluem necessariamente a progressão e, caso haja suspeita clínica, são necessários outros exames confirmatórios (p. ex., tomografia computadorizada, radiografia, colonoscopia ou, possivelmente, dosagem de CA19-9).

Monitoramento da doença avançada

Os pacientes com CCR metastático podem receber fluoropirimidina (p. ex., fluorouracil) em combinação com oxaliplatina e/ou irinotecano. O tratamento biológico com anticorpos terapêuticos (p. ex., bevacizumab, cetuximab e panitumumab) também está sendo cada vez mais usado. Enquanto os exames radiológicos continuam sendo o “padrão ouro” para a avaliação da resposta terapêutica, estudos vêm demonstrando que há boa concordância entre os exames radiológicos e de dosagem de CEA em relação à avaliação da resposta terapêutica em > 90% dos doentes a serem tratados para metástase hepática isolada de CCR. Estas demonstrações levam à conclusão de que a dosagem de CEA é tão acurada como a tomografia computadorizada para a avaliação da resposta à quimioterapia. É necessário, porém, tomar cuidado ao interpretar os resultados, particularmente nas primeiras semanas após a quimioterapia, já que elevações transientes nas concentrações de CEA podem ocorrer em 10 a 15% dos pacientes. Curiosamente, estas elevações parecem estar associadas a um resultado favorável e são provavelmente devido à necrose e/ou apoptose causada pela terapia citotóxica. A confirmação da elevação da concentração de CEA durante o tratamento pode conduzir a uma mudança de tratamento ou ao interrompimento da terapia ineficaz.

Precauções e advertências

É essencial que, sempre que possível, as concentrações de CEA em pacientes individuais sejam monitoradas utilizando o mesmo método, uma vez que diferenças relacionadas ao método de reconhecimento do CEA podem alterar os resultados e, conseqüentemente, a interpretação das medidas seriadas. Assim como para todos os marcadores tumorais séricos, quando uma mudança de método é inevitável, o laboratório deve estabelecer um novo valor de linha de base para cada paciente.

Uma elevação de mais de 30% do valor previamente medido de CEA é considerada como sendo significativa e deve ser confirmada por uma segunda amostra coletada em até um mês. Elevações menores (p. ex., 15 a 20%) demonstradas em pelo menos três exames consecutivos em intervalos mínimos de duas semanas podem também requerer uma intervenção rápida. Pacientes com sintomas de recorrência precisam ser investigados com exames adicionais, como tomografia computadorizada. Os resultados das dosagens de CEA dentro do intervalo de referência não excluem reincidência. Por outro lado, elevações crescentes nas concentrações de CEA após cirurgia curativa podem refletir fatores que não estão associados ao tumor primário (p. ex., nódulos pulmonares, lesões hepáticas, tumores ovarianos e linfadenopatia mediastinal).

Pré-rastreamento genético para detecção de câncer colorretal hereditário não polipose

O considerável progresso na compreensão das influências genéticas sobre o desenvolvimento do CCR pode favorecer o desenvolvimento de exames genéticos que sejam cada vez mais importantes na detecção de CCR. O pré-rastreamento para HNPCC, doença que representa cerca de 3% de todos os pacientes com CCR e que predispõe o paciente ao desenvolvimento de outros tipos de câncer, é atualmente realizado através do exame de instabilidade de microssatélites (MSI), um marcador indireto para a disfunção do gene de reparo do emparelhamento errôneo do DNA (dMMR) que está presente em mais de 90% dos doentes afetados. A detecção de mutações no gene *BRAF* (proto-oncogene B-Raf) pode ser desejável em alguns casos, já que estas mutações podem determinar a sensibilidade aos medicamentos antitumorais específicos (p. 863). Estudos têm sugerido que as taxas de câncer e mortalidade diminuem devido ao monitoramento intensivo de pacientes com HNPCC, mas ainda há muito debate sobre a medição de rotina da MSI/dMMR ser desejável em todos os pacientes com CCR. Estudos também sugerem que os resultados dos exames de MSI/dMMR podem ter relevância prognóstica em CCR, sendo a presença de MSI ou a inatividade do MMR associada a resultados favoráveis.

Detecção de mutações no K-RAS

Os pacientes com câncer colorretal com mutações específicas ativadoras no códon 12 ou 13 do gene *K-RAS* raramente respondem ao tratamento com anticorpos contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que incluem o cetuximab e o panitumumab, ambos os quais se ligam ao domínio extracelular do EGFR. Portanto, especialistas têm recomendado a realização de exames de detecção de mutações no *K-RAS* nos pacientes antes do tratamento para que indivíduos com menores chances de resposta por estas drogas relativamente caras possam ser identificados.

Câncer gástrico

O segundo tipo mais comum de câncer gastrointestinal em todo o mundo, o câncer gástrico somente é diagnosticado quando ele está em um estágio avançado. As concentrações plasmáticas do CEA e CA19-9 estão elevadas em 20 a 50% dos pacientes com doença avançada e AFP em 20 a 25%, mas estes marcadores estão elevados em menos de 20% dos pacientes com doença em fase inicial. Nenhum destes marcadores tem a sensibilidade ou a especificidade necessárias para o rastreamento ou o diagnóstico de câncer gástrico, embora alguns estudos sugiram que o monitoramento que utiliza dosagem sérica de CEA ou

CA19-9 de pacientes no pós-tratamento pode auxiliar na detecção precoce de recorrência em parte dos pacientes. Porém, para efetivamente recomendar a utilização destes marcadores no monitoramento, são necessários mais dados juntamente com a evidência de que detecção precoce possa melhorar o prognóstico clínico.

Os resultados de um estudo clínico de fase III recente sugerem que o trastuzumab (Herceptin®), em combinação com quimioterapia, deve ser implementado como tratamento padrão para os 15 a 20% dos pacientes com câncer gástrico avançado positivo para HER-2. É provável que a realização de exames que detectem HER-2 para a identificação de pacientes com câncer gástrico que superexpressam HER-2 torne-se cada vez mais importante, especialmente porque há novas formas de terapia anti-HER-2 (p. ex., lapatinib, pertuzumab e trastuzumab-TM1) que podem ser mais eficazes.

Tumores de estroma gastrintestinal (GIST)

Os tumores de estroma gastrintestinal (GIST) são tumores raros que ocorrem no estômago, intestino delgado, intestino grosso, esôfago ou omento. No nível molecular, tais tumores caracterizam-se pela presença da proteína KIT (também conhecida como antígeno CD117) cuja medição sérica é recomendada por especialistas. O estado mutacional no proto-oncogene *KIT* também é importante na predição de pacientes que responderão ao tratamento com imatinib, um inibidor de tirosina quinase cuja disponibilidade tem melhorado dramaticamente o tratamento dos pacientes com GIST.

Tumores de células germinativas

Os tumores de células germinativas são mais comuns em homens do que em mulheres e podem ser benignos ou malignos. Embora mais frequente em adultos jovens, esses tumores podem ocorrer em qualquer idade. Eles podem ser tumores de células germinativas seminomatosos, tumores de células germinativas não seminomatosos (TCGNS) ou tumores combinados (tumores tanto com elementos seminomatosos quanto com elementos não seminomatosos). Os tumores de células germinativas originam-se frequentemente nas gônadas, mas eles também ocorrem em outros lugares, particularmente no mediastino, no retroperitônio ou na glândula pineal (ou seja, ao longo da “linha média”). A incidência de tumores de células germinativas testiculares está aumentando e cerca de 1.500 novos casos são diagnosticados a cada ano no Reino Unido. As concentrações plasmáticas de AFP e/ou hCG estão elevadas em 80 a 85% dos homens com TCGNS, enquanto menos de 25% daqueles com seminomas têm altas concentrações de hCG e nenhum tem concentração elevada de AFP. Os métodos utilizados em oncologia para a medição de hCG devem reconhecer tanto hCG intacto quanto sua subunidade β livre (exame de “ β -hCG total”), já que uma proporção significativa de hCG em pacientes com seminomas pode estar presente como a subunidade livre em vez da molécula intacta. A fosfatase alcalina placentária (PLAP) é outro marcador tumoral promissor em seminoma, mas a falta de ensaios disponíveis comercialmente e as concentrações significativamente elevadas de PLAP observadas em fumantes têm limitado a sua aplicação até o momento.

Embora os tumores de células germinativas sejam geralmente neoplasmas agressivos, eles são altamente sensíveis ao tratamento com cirurgia e, quando for o caso, com quimioterapia e/ou radioterapia. A taxa de cura antecipada é superior a 90%, embora os pacientes com doença avançada tenham uma menor taxa de sobrevivência em cinco anos de 50 a 60%.

Há orientações clínicas bem aceitas relacionadas ao tratamento de pacientes com tumores de células germinativas e as medições de AFP, hCG e LDH são parte integrante destas orientações. No Reino Unido, os pacientes são encaminhados a um centro regional, que serve uma população de 2 a 4 milhões, para avaliação adicional e quimioterapia. Todos os pacientes devem ser discutidos em reuniões de equipes multidisciplinares com a participação de um bioquímico clínico. Os resultados das dosagens dos marcadores tumorais devem ser revistos juntamente com resultados de ensaios de imunocoloração histológica e radiológicos e quaisquer inconsistências devem ser levadas em consideração na decisão do tratamento a ser realizado.

Rastreamento

Devido às baixas sensibilidade e especificidade de AFP, hCG e LDH para tumores de células germinativas, em conjunto com a baixa prevalência destes tumores na população em geral, os marcadores tumorais não podem ser utilizados para rastreamento.

Diagnóstico

A possibilidade de um tumor de células germinativas deve ser considerada em qualquer paciente com um tumor maligno epitelial mal definido, particularmente em jovens com massas na linha média. As concentrações plasmáticas de AFP e hCG devem ser medidas em qualquer homem com um caroço suspeito no testículo e em qualquer paciente com menos de 50 anos de idade com um tumor maligno de origem desconhecida. Pacientes jovens com tumores de células germinativas e concentrações

séricas elevadas de hCG podem estar com tireotoxicose, já que a hCG compartilha semelhanças estruturais com o TSH. Pacientes com concentrações marcadamente elevadas de AFP e/ou hCG e achados clínicos consistentes com um tumor de células germinativas (p. ex., caroço testicular, metástases pulmonares, massa abdominal) devem ser apresentados urgentemente ao médico responsável pelo manejo de tumores de células germinativas no centro regional de câncer. O encaminhamento imediato para a quimioterapia pode ser apropriado, caso seja necessária a realização de uma cirurgia para remoção de tumor residual.

A distinção entre teratomas e seminomas é essencial, já que seus tratamentos são diferentes. A produção de AFP está associada aos elementos do saco vitelino em tumores de células germinativas e, portanto, a AFP não é encontrada em seminomas puros (que nunca contêm elementos do saco vitelino), enquanto a presença de hCG está associada ao sinciciotrofoblasto. O teratoma diferenciado não produz nem AFP nem hCG. As medições de marcadores algumas vezes podem modificar os diagnósticos histopatológicos como, por exemplo, quando concentrações elevadas de AFP em um paciente diagnosticado com seminoma puro sugerem que elementos do saco vitelino foram provavelmente negligenciados ou que a AFP não está relacionada ao tumor (p. ex., pode ser de origem hepática). Antes da realização de cirurgia devido a uma suspeita de tumor de células germinativas, as dosagens de ambas, AFP e hCG, são essenciais para a determinação das taxas de redução das concentrações destes marcadores no monitoramento pós-tratamento. Alguns pacientes com seminoma histologicamente puro podem ter concentrações de AFP no pré-operatório de 5 a 30 kU/L (6 a 36 µg/L), concentração esta que permanece estável após a cirurgia. Como a concentração de AFP permanece inalterada antes e depois da orquiectomia e é estável quando verificado novamente quatro semanas após a cirurgia, a AFP pode ser considerada como sendo “normal” para aquele indivíduo e não relacionada ao tumor.

Raramente, se há suspeita de uma doença primária ou secundária (metastática) no sistema nervoso central (SNC), a medição da hCG no líquido cefalorraquidiano (LCR) pode contribuir tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento do tratamento. A proporção CSF:hCG sérico maior do que 2% é preditiva de envolvimento do SNC. Na prática, a medida de marcadores tumorais no SNC tem sido substituída por exames radiológicos.

É importante lembrar que as concentrações de marcadores tumorais dentro dos intervalos de referência não excluem malignidade, uma vez que até 25% dos TCGNSs não produzem AFP ou hCG e apenas uma pequena proporção de seminomas ou disgerminomas (o equivalente feminino de seminomas) produz hCG. A possibilidade de resultados falso-positivos também deve ser considerada e, por isso, devem-se sempre levar em consideração os achados clínicos e radiológicos. A concentração plasmática de AFP pode estar elevada em doenças hepáticas benignas e em carcinoma hepatocelular primário, bem como em outros tumores, como tumores gástricos e esofágicos. De forma semelhante, a concentração de hCG pode estar elevada em outros tumores de células não germinativas (p. ex., câncer de bexiga e câncer de pulmão) e tanto a concentração de AFP quanto de hCG estão significativamente elevadas na gravidez.

Prognóstico

Dosagens de marcadores tumorais contribuem significativamente para a avaliação prognóstica de tumores de células germinativas. Os critérios desenvolvidos pelo International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) classificam os pacientes com TCGNS metastático como pertencentes a um dos três grupos prognósticos ([Tabela 42.6](#)). A menor concentração de marcador tumoral alcançada após a cirurgia, o local do tumor primário e os locais de doença metastática contribuem para esta classificação prognóstica.

TABELA 42.6 Classificação prognóstica do International Germ Cell Cancer Collaborative Group para tumores de células germinativas testiculares metastáticos

Não seminoma	Seminoma
Bom prognóstico	
Primário testicular ou retroperitoneal	Qualquer localização primária
Ausência de metástases viscerais não pulmonares	Ausência de metástases viscerais não pulmonares
Bons marcadores – todos adiante: AFP < 1.000 µg/L hCG < 5.000 U/L (1.000 µg/L) LDH < 1,5 × LSN	AFP normal, qualquer hCG, qualquer LDH
56% de não seminomas	90% de seminomas
Sobrevivência sem progressão de 89% em 5 anos	Sobrevivência de 82% em 5 anos sem progressão
Sobrevivência de 92% em 5 anos	Sobrevivência de 86% em 5 anos
Prognóstico intermediário	
Primário testicular ou retroperitoneal	Qualquer localização primária

Ausência de metástases viscerais não pulmonares

Metástases viscerais não pulmonares

Marcadores intermediários – qualquer um dos mostrados adiante:

AFP ≥ 1.000 e ≤ 10.000 $\mu\text{g/L}$
hCG ≥ 5.000 U/L e ≤ 50.000 U/L
LDH $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ e $\leq 10 \times \text{LSN}$

AFP normal, qualquer hCG, qualquer LDH

28% de não seminomas

10% de seminomas

Sobrevivência sem progressão de 75% em 5 anos

Sobrevivência de 67% em 5 anos sem progressão

Sobrevivência de 80% em 5 anos

Sobrevivência de 72% em 5 anos

Prognóstico ruim

Primário mediastinal *ou*

Metástases viscerais não pulmonares *ou*

Marcadores ruins – qualquer um dos mostrados adiante:

AFP > 10.000 $\mu\text{g/L}$
hCG > 50.000 U/L (10.000 $\mu\text{g/L}$)
LDH $> 10 \times \text{LSN}$

Nenhum paciente classificado com prognóstico ruim

16% de não seminomas

Sobrevivência sem progressão de 41% em 5 anos

Sobrevivência de 48% em 5 anos

LSN, limite superior do normal. Observe que a AFP é expressa em ng/mL em vez de kU/L, unidade utilizada por muitos laboratórios para relatar os resultados de AFP. Para a maioria dos métodos, os resultados em ng/mL podem ser multiplicados por 0,83 para obtenção do kU/L, mas os laboratórios devem verificar se este fator de conversão é válido para o ensaio utilizado e assegurar que seus médicos estejam conscientes disto. Marcadores tumorais referem-se às concentrações plasmáticas.

Ainda não é muito claro se as medições de AFP e hCG feitas antes da cirurgia primária são úteis, já que pacientes com grandes tumores primários, mas sem metástases, podem ter concentrações muito elevadas de AFP e hCG que retornam ao normal após a cirurgia.

Monitoramento

Os marcadores tumorais devem ser medidos antes e depois da excisão cirúrgica dos tumores de células germinativas. Idealmente, se a doença estiver limitada ao testículo ou ao ovário, as concentrações de AFP e/ou hCG devem voltar ao normal com uma meia-vida aparente de 5 a 6 dias para AFP e 1 a 2 dias para a hCG. Isto é ilustrado na [Figura 42.2](#), que mostra a diminuição da concentração de AFP observada no paciente A, um paciente com bom prognóstico após o tratamento cirúrgico de um teratoma maligno. A meia-vida aparente ($t_{1/2}$) do marcador tumoral pode ser calculada usando a equação:

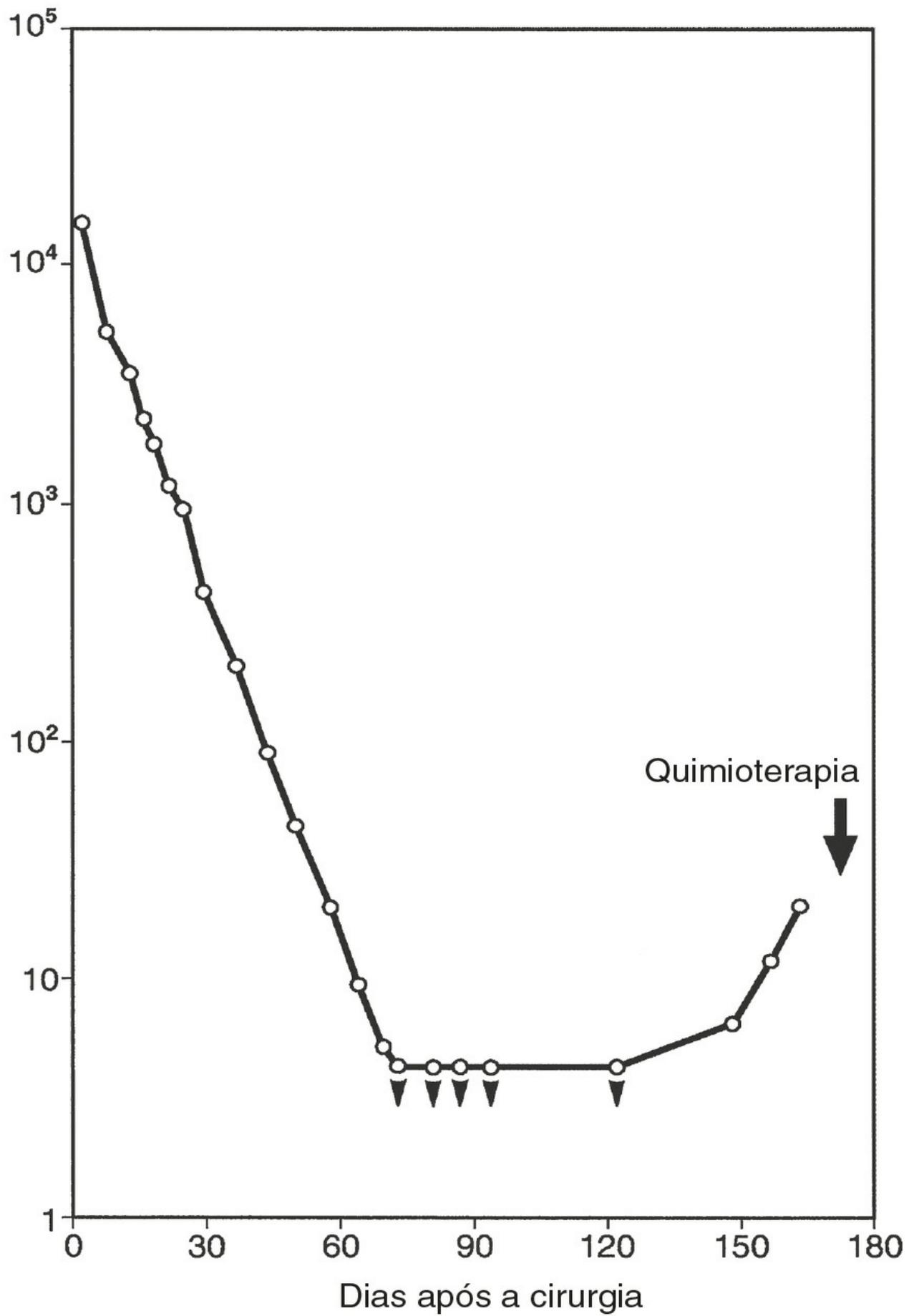
$$t_{1/2} = \frac{-0.3t}{\log_{10} \frac{[M]_T}{[M]_{T_0}}}$$

onde $[M]_T$ e $[M]_{T_0}$ são as concentrações do marcador tumoral nos tempos T e T_0 , respectivamente, e t é a diferença em dias entre T e T_0 . Como indicado na [Figura 42.2](#) onde a concentração de AFP está no eixo das ordenadas em uma escala logarítmica e o tempo está no eixo das abcissas em uma escala linear, o $t_{1/2}$ aparente da AFP para o Paciente A é seis dias, isto é, no limite superior da meia-vida esperada de AFP em indivíduos normais. Isso sugere possível remoção completa do tumor. Se as concentrações de AFP ou hCG permanecerem elevadas após a cirurgia ou se for identificada doença metastática através de exames radiológicos, é necessária a realização de tratamento adicional com quimioterapia ou radiação.

A importância do monitoramento constante com marcadores tumorais após cirurgia também é ilustrada na [Figura 42.2](#), em que, embora a AFP medida tenha-se tornado indetectável no dia 65, sua concentração subsequentemente aumentou, tornando-se detectável novamente no dia 151 (AFP 7 kU/L ou 8,4 $\mu\text{g/L}$). Tais resultados devem ser confirmados no prazo de duas semanas e, a partir daí, novas investigações clínicas devem ser instituídas imediatamente. Na ausência de tumor residual ou falta de evidência em exames de imagem, outras causas para a concentração elevada de AFP e/ou hCG, incluindo a possibilidade de interferência analítica, devem ser excluídas. Quando estas causas forem realmente excluídas, o Paciente A torna-se um candidato para a quimioterapia a fim de combater a doença progressiva. Os pacientes com concentrações muito elevadas de

marcadores antes da quimioterapia são mais propensos a ter micrometástases despercebidas, como foi, provavelmente, o caso do Paciente A.

AFP kU/L



Legenda: ▼ indica concentração abaixo do limite de detecção do exame

FIGURA 42.2 ■ Concentrações séricas de α -fetoproteína (AFP) em um paciente tratado com cirurgia para remoção de teratoma maligno.

Todos os regimes de quimioterapia para tumores de células germinativas incluem medicamentos à base de platina, mas o regime selecionado dependerá tanto do prognóstico quanto dos resultados dos estudos clínicos adequados a esta categoria prognóstica. Após a quimioterapia, as concentrações de AFP e/ou hCG devem diminuir linearmente quando representadas graficamente, como descrito anteriormente, mas as suas meias-vidas aparentes serão geralmente um pouco mais longas, ou seja, até sete dias para a hCG e dez dias para AFP. Um padrão um pouco diferente dos resultados da AFP é visto para o Paciente B (Fig. 42.3), um paciente com um teratoma metastático que não respondeu à cirurgia inicial. Em alguns pacientes, as concentrações de AFP e/ou hCG podem ficar elevadas em até três semanas após o início da quimioterapia, embora as concentrações normalmente comecem a diminuir após 10 dias (como ocorreu com o Paciente B). Estas concentrações devem, então, cair linearmente com o tempo quando representadas graficamente como descrito. No entanto, se as concentrações de marcadores alcançarem um patamar como ilustrado na Figura 42.3 (aproximadamente no dia 130), isto é motivo de preocupação, já que a quimioterapia utilizada não está conseguindo penetrar no tecido alvo (que pode ser uma grande massa) ou o doente desenvolveu resistência. Deve-se mudar o regime quimioterápico ou realizar nova cirurgia caso o tumor seja considerado operável, como foi o caso do Paciente B. O momento da cirurgia é importante, já que é provável que o resultado seja mais favorável se a cirurgia for realizada quando a concentração de marcador tumoral estiver em sua nadir (i.é., a menor concentração possível com quimioterapia).

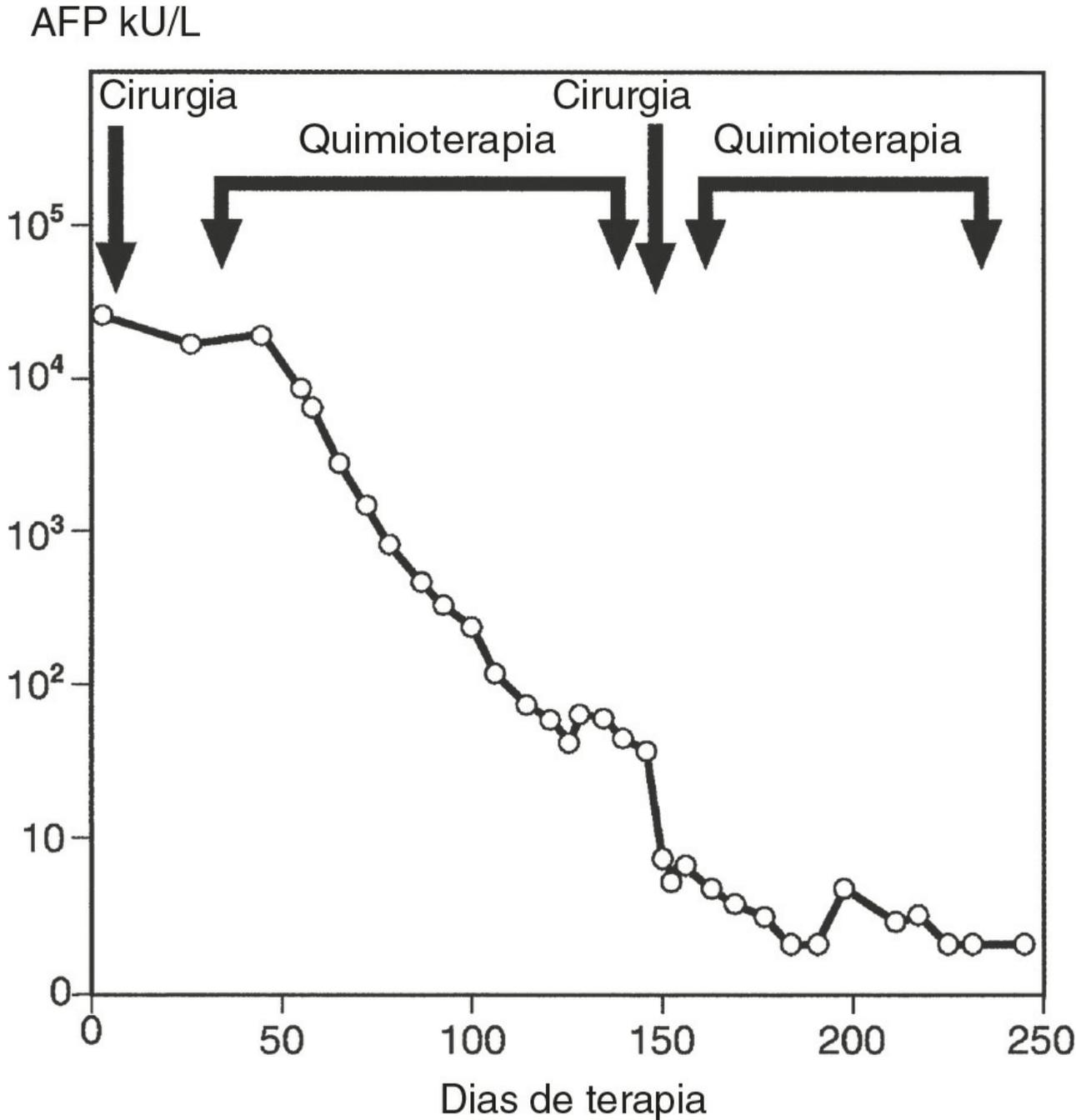


FIGURA 42.3 ■ Concentrações séricas de α -fetoproteína (AFP) em um paciente com teratoma metastático que não respondeu inicialmente à cirurgia.

Estima-se que, com uma concentração de hCG de apenas 1 U/L, até 100.000 células tumorais podem persistir. A quimioterapia deve, portanto, ser mantida por algum tempo mesmo após a AFP e a hCG tornarem-se indetectáveis, para garantir a erradicação do maior número possível de células tumorais. Em alguns pacientes, a interpretação dos resultados pode ser difícil, já que a quimioterapia pode lesionar o fígado (p. ex., causando um aumento da concentração sérica de AFP em pacientes com tumores que só produzem hCG). Isto é particularmente relevante em crianças.

A disponibilidade de marcadores tumorais séricos para a maioria dos pacientes com TCGNS tem facilitado a realização de estudos clínicos concebidos para minimizar a toxicidade do tratamento de pacientes com bom prognóstico da doença. Levando em consideração a taxa de variação das concentrações do marcador tumoral, é possível identificar diferenças sutis nos efeitos do tratamento em questão de dias, muito mais rapidamente do que em semanas como ocorre com o surgimento de alterações radiológicas significativas.

Monitoramento a longo prazo

Os marcadores tumorais devem ser medidos regularmente após o tratamento de acordo com protocolos clínicos definidos. Os intervalos de tempo dependerão da categoria prognóstica e do tratamento. Como claramente mostrado na [Figura 42.2](#), quaisquer elevações analiticamente significativas nas concentrações de marcadores tumorais devem ser relatadas imediatamente para a equipe clínica relevante.

Pacientes com seminoma com baixo risco de recorrência e que estiveram bem durante cinco anos podem deixar de ser acompanhados, assim como os pacientes com TCGNS que permaneceram bem durante dez anos. Contudo, pode-se realizar um monitoramento independente de risco cardiovascular nestes pacientes caso haja cada vez mais evidências de um excesso de eventos cardiovasculares após o tratamento quimioterápico com fármacos à base de platina.

Neoplasia trofoblástica gestacional

A neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) é um grupo de várias doenças associadas à gravidez, normalmente envolvendo o crescimento anormal de células no interior do útero. Estes tumores raros já foram fatais, mas agora são altamente curáveis. Eles surgem nas células trofoblásticas que circundam o embrião imediatamente após a concepção. A neoplasia trofoblástica gestacional pode se desenvolver após uma gravidez molar, uma gravidez não molar ou um nascimento normal e deve ser considerada em qualquer mulher que apresente sintomas respiratórios ou neurológicos agudos ou sangramento vaginal anormal persistente depois da gravidez. No Reino Unido, o Royal College of Obstetrics and Gynaecology desenvolveu orientações para o manejo do NTG (disponível em www.rcog.org.uk).

Como as medições de hCG e moléculas relacionadas são fundamentais para o manejo bem-sucedido destas doenças, é útil revisar brevemente suas características.

Molas hidatiformes

O tipo mais comum de NTG é a mola hidatiforme (também denominado “gravidez” molear, embora um bebê normal não possa ser gerado), que não é canceroso. Os moles são vilosidades que se tornam inchadas com líquido e depois crescem em grupos que se assemelham a cachos de uvas. Os moles hidatiformes podem surgir quando um espermatozoide fecunda um óvulo “vazio” sem nenhum núcleo ou DNA (mola “completa”) ou quando dois espermatozoides fertilizam um óvulo normal (mola “parcial”). Não há nenhum tecido fetal presente nas molas completas, já que todo o material genético vem do espermatozoide do pai. Relativamente poucos pacientes com molas parciais precisam de algum tratamento adicional após a cirurgia inicial e essas molas raramente se tornam malignas. Cerca de 20% dos pacientes com molas completas precisarão de algum tipo de tratamento adicional, seja mais uma cirurgia ou quimioterapia; uma pequena porcentagem origina coriocarcinoma, uma forma maligna de NTG.

Molas invasivas

As molas invasivas surgem em cerca de 20% de mulheres que tiveram uma mola completa removida por curetagem do revestimento uterino. As molas invasivas penetram na parede muscular do útero (miométrio) e, em alguns casos, causam sangramento intenso. Em cerca de 15% dos pacientes, o tumor forma metástases em outros locais, mais frequentemente nos pulmões. O risco de desenvolvimento de mola invasiva é elevado se mais do que quatro meses decorrerem entre a cessação dos períodos e o tratamento, se o útero crescer desproporcionalmente, se a mulher tiver mais de 39 anos de idade ou se ela já apresentou NTG anteriormente.

Coriocarcinoma

O coriocarcinoma é uma forma maligna de NTG que surge mais frequentemente a partir de uma mola hidatiforme completa, embora ele possa ocorrer também após uma gestação normal ou após uma perda fetal precoce. As metástases dos coriocarcinomas têm maiores chances de ocorrência em órgãos mais distantes do que as molas invasivas, mas o tratamento quimioterápico é altamente efetivo.

Tumores trofoblásticos do sítio placentário

Estes tumores são formas raras de NTG que surgem no local onde a placenta permanece ligada ao útero após uma gestação normal ou um aborto. Estes tumores normalmente não formam metástases, porém eles são insensíveis à quimioterapia e devem ser cirurgicamente e completamente removidos.

Rastreamento

Todos os pacientes do Reino Unido que tiveram anteriormente uma gravidez molar são registrados automaticamente com o National Hydatidiform Mole Registry. O rastreamento do coriocarcinoma usando hCG neste grupo altamente selecionado de mulheres é o melhor exemplo de um programa de rastreamento bem-sucedido usando um marcador tumoral, uma vez que aproximadamente 8% destas mulheres desenvolverão a doença (i.e., a prevalência na população estudada é alta) e a detecção e o tratamento precoces melhoram o prognóstico. A logística é também conveniente, já que a hCG, que tem sensibilidade e especificidade de aproximadamente 99% para o coriocarcinoma, pode ser mensurada de forma confiável em amostras de urina que são enviadas pelo correio pelo paciente para laboratórios em centros de referência especializados, o que facilita, desta forma, a detecção precoce da doença e o pronto tratamento. Estes laboratórios usam métodos de amplo espectro para detecção de hCG que são concebidos para detectar a hCG e suas principais isoformas.

Diagnóstico

O uso cada vez mais frequente de ultrassom no início da gestação provavelmente é o responsável pelo diagnóstico mais precoce da gravidez molar, embora as medições de hCG também possam contribuir, já que suas concentrações podem estar mais elevadas do que em uma gestação normal.

Prognóstico

O prognóstico é avaliado de acordo com o padrão de estadiamento do *International Federation of Gynaecology and Oncology* para a NTG, sendo a concentração de hCG antes do tratamento um dos vários fatores levados em consideração. Os pacientes com baixo risco são tratados de forma distinta dos pacientes com alto risco.

Monitoramento

Mulheres com NTG persistente são tratadas com quimioterapia apropriada em centros especializados. Cerca de 15% das pacientes com molas completas precisam de quimioterapia contra cerca de 0,5% das pacientes com molas parciais. O tratamento é realizado até seis semanas após o retorno da concentração de hCG à normalidade. As mulheres devem evitar uma nova gestação por até seis meses após o retorno da concentração de hCG à normalidade. Depois de qualquer outra gravidez, a concentração de hCG deve ser novamente medida para excluir a recorrência da doença.

Carcinoma hepatocelular (câncer primário de fígado)

O carcinoma hepatocelular (CHC) é raro em países desenvolvidos, mas é comum na China, no Sudeste da Ásia e na África subsaariana, e é a quinta causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo. Na maior parte da África e da Ásia, a infecção com o vírus da hepatite B é um dos principais fatores causadores, assim como é a ingestão da toxina fúngica aflatoxina B₁ a partir de alimentos contaminados. A maior incidência observada na Europa durante a última década provavelmente reflete o aumento da frequência de infecção por hepatite C e de cirrose hepática causada por ingestão excessiva de álcool, ambos os quais estão fortemente associados ao desenvolvimento de CHC.

Embora as concentrações de muitos marcadores tumorais teciduais e séricos estejam elevadas no CHC, a AFP é, atualmente, o marcador clinicamente mais útil. Normalmente produzida durante a gestação pelo fígado fetal e saco vitelino, a concentração de AFP fica elevada na circulação materna durante a gravidez e também marcadamente elevada em recém-nascidos, com concentrações em declínio ao longo do primeiro ano de vida. A AFP é um antígeno oncofetal que surge de forma inadequada em adultos com doença maligna, com maior frequência em carcinoma hepatocelular, em tumores de células

germinativas e também em algumas condições benignas, particularmente aquelas associadas à lesão e/ou regeneração hepática. As concentrações circulantes de AFP variam dos valores dentro do intervalo de referência até valores tão altos quanto $8,3 \times 10^6$ kU/L (10×10^6 µg/L), mas no Reino Unido até 50% dos pacientes com carcinoma hepatocelular podem ter concentrações normais de AFP.

Rastreamento de grupos de alto risco

O rastreamento através da medição semestral da AFP sérica juntamente com ultrassom abdominal é agora recomendado para a detecção precoce do CHC em populações de alto risco. Há evidências crescentes de que tal rastreamento (quando comparado com a ausência de vigilância) detecta CHC com tamanho menor e permite a cura de uma maior proporção de pacientes, levando, assim, à melhoria da sobrevivência a longo prazo e à redução de custos. No Reino Unido, sugere-se que este rastreamento seja restrito aos pacientes com cirrose hepática secundária à hepatite B ou C ou hemocromatose genética e aos homens com cirrose biliar primária (CBP) e cirrose alcoólica (se abstinentes). (Dados disponíveis sugerem que as mulheres com CBP ou cirrose alcoólica têm um risco menor de desenvolver CHC). No momento, está em curso a validação de protocolos de acompanhamento ideais na ocorrência de concentração elevada de AFP ou detecção de nódulos suspeitos. A medição sequencial de AFP sérico fornece informações úteis e está em processo de validação para a prática clínica de rotina. Uma concentração elevada de AFP detectada por uma única medição pode ser transitória (p. ex., resultantes de um surto inflamatório da hepatite viral subjacente). Concentrações elevadas, mas estáveis, diminuem a probabilidade de que o CHC seja o agente causador, enquanto um constante aumento na concentração de AFP deve sempre ser rigorosamente investigado.

Diagnóstico

As concentrações plasmáticas de AFP até 1245 kU/L (1500 µg/L) podem ocasionalmente estar associadas a condições benignas, sendo que de 20 a 40% dos pacientes adultos com hepatite ou cirrose hepática têm AFP > 8,3 kU/L (10 µg/L). Um resultado de concentração de AFP dentro do intervalo de referência não exclui diagnóstico de CHC. Rápidas elevações na concentração de AFP (duplicação da concentração em menos de 5 dias) são sugestivas de lesão hepática aguda em vez de malignidade. Assim como no rastreamento, um aumento constante na concentração de AFP é sugestivo de CHC, enquanto os resultados estáveis ou decrescentes diminuem a probabilidade de CHC. O exame histopatológico de uma biópsia adequada é essencial para o diagnóstico definitivo de CHC, já que a concentração de AFP pode estar elevada em outros tipos de malignidade, incluindo tumores de células germinativas e estômago, de trato biliar e de pâncreas.

Prognóstico

Análises multivariadas em larga escala confirmam que concentrações elevadas de AFP preveem prognóstico ruim quando comparadas às concentrações de pacientes negativos para AFP. Alguns estudos indicam que pacientes com tumores maiores tendem a ter maiores concentrações de AFP. Juntamente com o tamanho e a extensão do tumor, a concentração de AFP parece ser um preditor independente de sobrevivência, sendo que pacientes com concentrações séricas de AFP > 8.300 kU/L (10.000 µg/L) têm menor taxa de sobrevivência do que aqueles com AFP < 166 kU/L (200 µg/L). O tempo de duplicação da α -fetoproteína pode também ser um importante fator prognóstico.

Monitoramento

Após a remoção cirúrgica completa do CHC, as concentrações de AFP normalmente diminuem com uma meia-vida de 3,5 a 4 dias, sendo uma remoção incompleta associada a uma meia-vida maior e a um pior prognóstico. As concentrações de α -fetoproteína que não conseguem voltar ao normal sugerem remoção incompleta ou lesão hepática grave.

As medições de AFP sérica também podem ser utilizadas para monitorar pacientes com CHC após o tratamento com quimioterapia ou radioterapia. A diminuição nas concentrações de marcadores tumorais pode, em alguns casos, corresponder de forma mais precisa à regressão do tumor do que os resultados de uma TC, já que a interpretação dos resultados de TC pode ser prejudicada por causa da presença de fibrose residual e de outros fatores. É importante salientar que a recorrência é possível mesmo quando a concentração de AFP permanecer estável ou dentro dos limites de referência. Isso pode ocorrer presumivelmente devido a micrometástases que, devido ao seu tamanho, são incapazes de produzir concentrações séricas mensuráveis de AFP. Além disso, um tumor recorrente pode não secretar AFP, mesmo que o tumor original o tenha feito.

Câncer de pulmão

O câncer de pulmão é o câncer com a maior incidência e o maior número de mortes no mundo. Há dois tipos histológicos principais: o câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e o câncer de pulmão de pequenas células (SCLC). O

câncer de pulmão de células não pequenas, que é responsável por 75 a 85% dos tumores de pulmão, consiste em vários subtipos, predominantemente carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de grandes células. A cirurgia é o único tratamento curativo para NSCLC. O câncer de pulmão de pequenas células é responsável por 15 a 25% dos tumores de pulmão e frequentemente possui elementos neuroendócrinos e é tratado principalmente com quimioterapia e/ou radioterapia. O câncer de pulmão de pequenas células é um tumor agressivo caracterizado por um curto tempo de duplicação e desenvolvimento precoce de doença metastática. Muitos tumores de pulmão são tumores mistos contendo componentes tanto de pequenas células quanto de células não pequenas.

Uma grande quantidade de marcadores tumorais já foi testada para o câncer de pulmão e é necessária a utilização de diferentes marcadores para a identificação da resposta ao tratamento devido aos diferentes tipos celulares presentes. Alguns dos mais promissores marcadores e seus tipos celulares associados estão listados na [Tabela 42.7](#).

TABELA 42.7 Marcadores tumorais com potencial utilidade em diferentes tipos de câncer de pulmão

Marcador tumoral	Tipo de câncer	Tipo celular
Cyfra 21-1	NSCLC	Célula escamosa
Antígeno carcinoembrionário (CEA)	NSCLC	Adenocarcinoma Células grandes
Antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC)	NSCLC	Célula escamosa
Enolase neurônio-específica (NSE)	SCLC	Células pequenas (neuroendócrina)
Peptídeo liberador de progastina (ProGRP)	SCLC	Células pequenas (neuroendócrina)

NSCLC, câncer de pulmão de células não pequenas; SCLC, câncer de pulmão de pequenas células.

Rastreamento

Nenhum marcador tumoral, seja individual ou em combinação, é apropriado para o rastreamento do câncer de pulmão, seja na população geral, seja em grupos específicos de alto risco, como, por exemplo, os fumantes.

Diagnóstico diferencial

O padrão das concentrações séricas elevadas de CEA, Cyfra 21-1, NSE, SCC e ProGRP pode sugerir qual subtipo histológico de câncer de pulmão está presente, mas trabalhos adicionais ainda são necessários antes que a medição de marcadores tumorais nesta situação torne-se uma prática padrão. Quando há suspeita de câncer de pulmão inoperável e nenhuma disponibilidade de resultado histológico, as concentrações séricas elevadas de NSE e especialmente de ProGRP são altamente sugestivas de câncer de pulmão de pequenas células, enquanto o aumento da concentração sérica de SCC é sugestivo de câncer de células escamosas.

Prognóstico

Estudos sugerem que Cyfra 21-1, CEA, NSE e LDH (lactato desidrogenase) podem fornecer informação prognóstica em NSCLC, enquanto somente NSE e LDH atuam com indicadores prognósticos em SCLC.

Monitoramento

Embora os marcadores tumorais possam ser utilizados nos pacientes com câncer de pulmão para o monitoramento da resposta à terapia (usando NSE e/ou ProGRP para SCLC e CEA e/ou CYFRA 21-1 para NSCLC), esta utilização é controversa tendo em conta a gama limitada de opções de tratamento disponíveis atualmente. No entanto, dosagens seriadas do marcador apropriado após a cirurgia podem ajudar na avaliação do grau de remoção do tumor e fornecer indicação precoce de recorrência.

Em pacientes que recebem tratamento sistêmico, as medições de marcadores tumorais podem auxiliar na avaliação da resposta à terapia e na documentação da doença progressiva, embora critérios confiáveis para “progressão bioquímica” ainda tenham de ser desenvolvidos. Atualmente, não há evidência de que o monitoramento com marcadores tumorais melhore a condição do paciente.

Pesquisa de mutações no receptor de fator de crescimento epidérmico e no K-RAS

Especialistas recomendam a realização de pesquisa de mutações do *EGFR* em doentes com NSCLC avançado antes da administração dos inibidores de tirosina quinase (TKI) gefitinib ou erlotinib. A probabilidade de os pacientes que não têm mutações se beneficiarem do tratamento é muito baixa, enquanto 65 a 70% daqueles com mutações ativadoras específicas do gene *EGFR* respondem a essas terapias. Da mesma forma, há correlação significativa entre a presença de mutações no *K-RAS*

e uma ausência de resposta aos TKIs. A combinação da pesquisa de mutações no *K-RAS* e no *EGFR* pode, portanto, ser útil tanto na identificação de pacientes com NSCLC avançado que podem responder ao tratamento com TKIs quanto na identificação de pacientes que desenvolvem resistência a TKIs específicos.

Melanoma

O melanoma é um tumor maligno dos melanócitos (células que são derivadas da crista neural) com uma incidência crescente em todo o mundo. A maior parte dos melanomas ocorre na pele, mas eles também podem surgir em superfícies mucosas ou outros locais para onde as células da crista neural migram. A doença em estágio inicial pode ser curada por cirurgia, mas o prognóstico associado a metástases em locais distantes é ruim.

A coloração imuno-histoquímica com anticorpos contra S100 é o método de escolha para o diagnóstico de melanoma maligno em amostras patológicas, mas outros estudos são necessários para definir o papel de medição sérica de S100. A medição de S100B carece de sensibilidade no início da doença. O aumento das concentrações de S100B é específico e sensível para a progressão do tumor em pacientes com doença avançada, mas a medição só é apropriada quando opções adicionais de tratamento estiverem disponíveis. A medição de um antígeno glicoproteico associado ao tumor (TA90-IC) parece promissora como um indicador prognóstico e para o monitoramento de pacientes, mas a confirmação deste papel requer avaliações adicionais. A lactato desidrogenase, embora não muito específica, pode ser útil para monitorar pacientes com melanoma e pode ter valor prognóstico em pacientes com doença avançada

Pesquisa de mutações no BRAF

Cerca de 40 a 50% dos pacientes com doença disseminada, mas sem metástases cerebrais, podem responder ao tratamento com o inibidor do gene *BRAF* vemurafenib, já que nesses pacientes o gene *BRAF* apresenta uma mutação V600. A ocorrência desta mutação no gene *BRAF* precisa ser confirmada antes do tratamento.

Tumores neonatais e pediátricos

O câncer é a segunda principal causa de morte em crianças com menos de 15 anos de idade, mas grandes avanços no tratamento permitem que, atualmente, mais de 70% das crianças diagnosticadas com câncer sejam curadas. A maioria dos tumores sólidos da infância são de origem mesenquimal ou embrionária. Os marcadores tumorais podem contribuir significativamente para o monitoramento dos neuroblastomas infantis, tumores hepáticos malignos e tumores de células germinativas. Embora os princípios gerais de utilização de um marcador nestes tumores sejam os mesmos para as malignidades adultas, alguns pontos adicionais devem ser observados.

A interpretação do resultado da dosagem de AFP deve ser acompanhada da lembrança de que a concentração plasmática de AFP é acentuadamente elevada no momento do nascimento e depois declina continuamente para concentrações em adultos por 6 a 12 meses. A concentração de α -fetoproteína é maior em crianças nascidas prematuramente e pode permanecer elevada por mais tempo em crianças com atraso de desenvolvimento. Intervalos de referência adequados à gestação e à idade, portanto, devem ser utilizados para lactentes. Concentrações seriadas são muitas vezes mais úteis do que resultados isolados. Isto é particularmente relevante em recém-nascidos, em quem uma lesão hepatocelular aguda pode resultar em elevações acentuadas nas concentrações de AFP. Tal como acontece com os adultos, outras possíveis causas da concentração elevada de AFP devem ser consideradas, incluindo tirosinemia hereditária e ataxia telangiectasia. As concentrações muito altas de marcadores tumorais que podem ser observadas em alguns tumores infantis requerem cuidados especiais para minimizar o risco de efeito prozona ([Quadro 42.1](#)). Já que as solicitações de exames de dosagem de AFP e hCG em crianças pequenas são relativamente pouco frequentes, seria eminentemente viável, e altamente desejável, determinar as dosagens em todas essas amostras em mais de uma diluição.

Tumores de células germinativas na infância

Assim como em adultos, as concentrações de AFP e hCG estão frequentemente elevadas no momento do diagnóstico e suas medições são obrigatórias. Tumores de saco vitelino são os tipos mais comuns de tumores de células germinativas malignas puras em crianças. Os seminomas ocorrem raramente em crianças ou jovens rapazes, mas disgerminomas são os tipos mais comuns de tumores de células germinativas malignas puras que ocorrem no sistema nervoso central e nos ovários nas meninas, que, por causa destes tumores, podem apresentar puberdade precoce.

Hepatoblastoma

O hepatoblastoma e o carcinoma hepatocelular (CHC) são os tumores hepáticos malignos mais frequentes na infância. Mais de 80% dos hepatoblastomas são tumores embrionários e são diagnosticados em crianças com menos de 3 anos de idade, sendo 45% dos pacientes diagnosticados durante o primeiro ano de vida. A maioria dos pacientes (98%) tem concentração elevada de AFP no momento do diagnóstico e muitas vezes com concentrações extremamente elevadas (p. ex., 10^6 kU/L ou $1,21 \times 10^6$ μ g/L), o que pode ajudar no diagnóstico. Depois disso, a concentração sérica de AFP pode ser utilizada para monitorar a terapia e o acompanhamento. Crianças com hepatoblastomas que secretam hCG podem desenvolver puberdade precoce isosssexual. A resseção cirúrgica completa é o tratamento de escolha, com quimioterapia também desempenhando um importante papel. As taxas de sobrevivência global são maiores que 60% ou 80% se a resseção completa for bem-sucedida.

Os hepatoblastomas devem ser diferenciados do CHC, 50% dos quais também produzem AFP. Sorologia positiva para hepatite B está presente em algumas crianças com CHC juntamente com outras alterações laboratoriais, incluindo anemia e hiperbilirrubinemia. A resseção cirúrgica completa é o tratamento de escolha para o CHC. Quimioterapia agressiva não melhora significativamente a condição do paciente e a maioria das crianças com CHC morre no prazo de 12 meses após o diagnóstico.

Neuroblastoma

O neuroblastoma é um tumor embrionário maligno que é responsável por 8 a 10% de todos os tumores infantis, sendo que 80% dos casos ocorrem antes dos 4 anos. O comportamento clínico é variado: enquanto alguns tumores sofrem regressão espontânea, outros exibem comportamento extremamente maligno. O tratamento inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia. As concentrações urinárias dos metabólitos de catecolaminas estão elevadas em mais de 90% dos pacientes e são úteis para confirmar o diagnóstico e monitorar o progresso (Cap. 38). Elevações significativas nas concentrações séricas de NSE, LDH e/ou ferritina tendem a estar associadas a uma pior condição do paciente.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é a quarta causa mais comum de morte por câncer em mulheres no Reino Unido. O diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento, mas a ausência de sintomas no início da doença significa que muitos tumores de ovário são identificados tardiamente. O tratamento padrão para o câncer de ovário é cirúrgico, envolvendo ooforectomia bilateral e exenteração pélvica, geralmente seguida por quimioterapia. Novos agentes quimioterápicos melhoram significativamente a taxa de sobrevivência em cinco anos.

Cerca de 15% dos tumores ovarianos malignos são tumores de células germinativas, para os quais a AFP, a hCG e a LDH são os marcadores de escolha como descrito anteriormente, ou tumores do estroma do cordão sexual, dois terços dos quais são tumores de células da granulosa. A inibina é o marcador de escolha para os tumores de células da granulosa do ovário. É preciso um método que detecte todas as formas da inibina, incluindo A, B e pró- α C.

No entanto, a maioria dos tumores malignos do ovário (80 a 85%) são carcinomas epiteliais superficiais. Estes carcinomas ocorrem em cinco subtipos histologicamente distintos: seroso, mucinoso, endometriode e de células claras e transicionais. Tais carcinomas exibem comportamentos clínicos, tumorigênese e padrão de expressão de genes diferentes que devem ser levados em consideração na avaliação da utilidade clínica dos marcadores tumorais no câncer de ovário. O marcador tumoral mais amplamente utilizado para o câncer epitelial de ovário é o CA125. O CA125 é mais sensível em adenocarcinomas serosos, mas ele também é usado em outros tipos histológicos de câncer epitelial, apesar da sua baixa sensibilidade.

A interpretação dos resultados de dosagem do CA125 é particularmente desafiadora e é essencial estar ciente das muitas condições benignas em que a concentração do marcador pode estar significativamente elevada, algumas vezes transitoriamente (Tabela 42.1). Estas condições são a menstruação e os dois primeiros trimestres da gravidez. A concentração sérica de CA125 pode estar elevada em qualquer paciente com ascite (ocasionalmente com concentrações superiores a 5.000 kU/L) ou derrame pleural (geralmente 200 a 300 kU/L) e também está elevada em pacientes com uma ampla variedade de tumores, especialmente os adenocarcinomas. Diferenças relacionadas ao método utilizado para dosagem do CA125 podem influenciar os resultados e alguns métodos são mais vulneráveis a interferências, tais como aqueles nos quais são utilizados anticorpos heterofílicos, como ilustrado na Tabela 42.8.

TABELA 42.8 Resultados errôneos da medição de CA125 causados provavelmente por interferência de anticorpos em um método de imunoensaio automatizado

Dia	CA125 (kU/L)		Tratamento
	Método 1	Método 2	
	Amostra não diluída	Amostra diluída	
0	-	-	Laparotomia

20	130	346	578	
41	39	420	566	Carboplatina
49	-	-	-	
76	22	>500	708	Carboplatina
104	19	>500	1.040	Carboplatina
132	21	302	417	Carboplatina
160	16	166	267	Carboplatina
202	16	274	336	Carboplatina
278	16	35	47	Acompanhamento

Rastreamento

Tendo em vista a ausência de sintomas precoces, um rastreamento confiável para carcinoma de ovário seria altamente desejável. Variações nos resultados em mulheres na pré-menopausa (incluindo aumentos durante a menstruação) significam que as medições individuais de CA125 não têm a sensibilidade e a especificidade essenciais em um esquema de rastreamento. No entanto, a utilização de CA125 para o rastreamento de mulheres na pós-menopausa é objetivo de vários estudos clínicos. Em um grande estudo clínico controlado (*UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*), os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: um grupo controle sem rastreamento, um grupo rastreado anualmente com CA125, com repetição de dosagem do CA125 e acompanhamento ultrassonográfico se o resultado fosse positivo, e um grupo rastreado anualmente com ultrassom, com repetição de ultrassom em 6 a 8 semanas se o resultado fosse positivo. Até a publicação dos resultados deste estudo clínico em 2015, o rastreamento da população em geral não pode ser recomendado.

Não há evidência até o momento presente de que a utilização de CA125 para o rastreamento de mulheres com alto risco de câncer de ovário (p. ex., aquelas com uma forte história familiar) seja eficaz. No entanto, nos Estados Unidos, o US National Cancer Institute Panel recomendou determinações anuais de CA125, além dos exames pélvico e de ultrassom, em mulheres com histórico de câncer de ovário hereditário. Estas mulheres têm um risco estimado de 40% em desenvolver câncer de ovário ao longo da vida. Tais investigações devem ser sempre realizadas em unidades especializadas.

Diagnóstico

A avaliação por ultrassom é essencial para as mulheres com suspeita de câncer de ovário. Através deste procedimento é possível identificar uma massa pélvica que pode sugerir a presença de doença metastática. Se nenhuma fonte óbvia for identificada, determinar se a massa pélvica é provavelmente maligna pode ser problemático. Essa determinação, porém, é importante, já que isso influenciará os planos para a cirurgia. O prognóstico no câncer de ovário se correlaciona fortemente ao grau de remoção cirúrgica do tecido maligno.

Valores de corte das concentrações de CA125 (p. ex., CA125 > 95 ou > 65 kU/L) têm sido utilizados com algum sucesso em mulheres na pós-menopausa para distinguir entre malignas e benignas as massas pélvicas. No entanto, utiliza-se mais amplamente o índice de risco de malignidade (IRM) que incorpora CA125, resultados de ultrassom e situação da menopausa ([Tabela 42.9](#)). Os dois tipos de IRM (IRM 1 e IRM 2) são semelhantes, mas o IRM 2 atribui maior peso aos resultados ultrassonográficos e ao estado da menopausa. Um valor preditivo positivo para malignidade de cerca de 80% é obtido utilizando o IRM 2 considerando um valor de corte de 200.

É evidente, a partir da [Tabela 42.9](#), que, independentemente do índice usado, o resultado depende criticamente do valor numérico da concentração de CA125 e, portanto, também depende da confiabilidade da dosagem, particularmente no intervalo de 10 a 25 kU/L. Se houver alguma alteração no método utilizado, é necessário revisar o valor de corte.

TABELA 42.9 Índice de risco de malignidade (IRM) para câncer de ovário

Característica	IRM 1	IRM 2
Características no ultrassom:		
Áreas sólidas com cisto multilocular	0 = sem anormalidades 1 = uma anormalidade 3 = duas ou mais anormalidades	0 = sem anormalidades 1 = uma anormalidade 4 = duas ou mais anormalidades
Lesões ascíticas bilaterais		
Metástases intra-abdominais		
Estado pré-menopausal	1	1
Estado pós-menopausal	3	4
Concentração plasmática de CA125 (kU/L)	Valor antes do tratamento	Valor depois do tratamento

$$\text{IRM} = (\text{pontuação do ultrassom}) \times (\text{pontuação da menopausa}) \times (\text{concentração de CA125 em kU/L}).$$

No Reino Unido, o NICE publicou diretrizes clínicas sobre o reconhecimento e o monitoramento inicial de câncer de ovário com os objetivos de aumentar a conscientização sobre a doença entre clínicos gerais e diminuir a frequência do diagnóstico

tardio que, provavelmente, é o responsável pelas taxas de sobrevivência mais baixas observadas no Reino Unido e na Irlanda em comparação a outros países europeus. As diretrizes do NICE afirmam que os clínicos gerais devem medir as concentrações séricas de CA125 em mulheres que apresentam sintomas persistentes e contínuos (mais de 12 vezes por mês), sugestivos de câncer de ovário (p. ex., dor abdominal, saciedade precoce e perda de apetite ou dor pélvica). Se a concentração de CA125 for maior ou igual a 35 kU/L, deve-se realizar um exame ultrassonográfico do abdome e da pelve para permitir o cálculo do IRM. Mulheres com um IRM maior ou igual a 250 devem ser encaminhadas para uma equipe multidisciplinar especializada. Mulheres com concentração de CA125 menor do que 35 kU/L devem ser submetidas a novos exames em seis semanas, se os sintomas persistirem.

Prognóstico

Durante o tratamento preliminar, ambas as concentrações de CA125 antes e após a cirurgia podem ser de significância prognóstica. Pacientes com uma concentração de CA125 maior do que 65 kU/L no pré-operatório têm uma sobrevida de cinco anos pior do que pacientes com concentrações menores de CA125. Acredita-se que uma concentração menor do que 250 kU/L antes da quimioterapia, o que representa uma queda de até sete vezes na concentração de CA125 durante o primeiro mês de quimioterapia, uma meia-vida aparente de CA125 menor do que 20 dias durante a quimioterapia e uma concentração de CA125 menor do que 35 kU/L antes do terceiro ciclo de quimioterapia indiquem conjuntamente um bom prognóstico.

Detecção de doença residual

A determinação da concentração sérica de CA125 após a cirurgia é apenas relevante em um pequeno número de pacientes com doença limitada ao ovário (Estádio I) que não recebem automaticamente um novo tratamento. É essencial que, para estas pacientes, sejam realizadas inicialmente medições de CA125 pelo menos uma vez por semana para que a taxa de queda possa ser verificada. A meia-vida aparente do CA125 em pacientes sem doença residual é de cinco dias.

Monitoramento

As concentrações séricas de CA125 correlacionam-se bem com a resposta ao tratamento em cerca de 90% dos pacientes. Concentrações crescentes ou estáveis de CA125 no início do segundo ou terceiro curso de quimioterapia, juntamente com uma resposta clínica aparentemente ruim, podem ser usadas para indicar ou alteração do tratamento ou início de uma terapia paliativa apropriada. Embora um aumento da concentração de CA125 (> 35 kU/L) no final do tratamento esteja sempre associado à doença, o inverso não é verdadeiro, já que uma concentração baixa de CA125 não exclui a doença ativa.

Monitoramento a longo prazo

A confirmação de uma concentração de CA125 duas vezes acima do limite superior de referência é capaz de prever recaída com uma sensibilidade de 86% e um valor preditivo positivo de 95%. Ainda não é claro se o tratamento precoce de recidiva em pacientes assintomáticos melhora a condição do paciente. Os resultados do estudo clínico controlado e aleatorizado *Medical Research Council and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (MRC OV05 e EORTC 55955)*, que aborda a questão, sugere que a instituição precoce de quimioterapia baseada em concentrações crescentes de CA125 não melhora a sobrevida ou a qualidade de vida e que é conveniente adiar o tratamento até que os sinais e sintomas de recorrência apareçam. Ainda não está claro se este também seria o caso para os melhores regimes de tratamento disponíveis atualmente. No entanto, a recomendação deste estudo clínico é que é apropriado oferecer às mulheres com câncer de ovário duas opções para acompanhamento: um acompanhamento sem medição rotineira de CA125, mas com medição imediata de CA125 se surgirem sintomas ou sinais de recaída, ou, como alternativa, um acompanhamento com medições regulares de CA125.

Câncer de pâncreas

Em adenocarcinomas do ducto pancreático (i.e., tumores não endócrinos do pâncreas), o CA19-9 é o único marcador tumoral para o qual há provas suficientes para apoiar a sua utilização clínica. Ele pode ser usado como um complemento para o diagnóstico em associação aos exames de imagem, mas não é apropriado para rastreamento, mesmo em populações de alto risco. As medições de CA19-9 podem fornecer informações prognósticas independentes em relação a ressecabilidade e sobrevivência, mas só devem ser utilizadas em conjunto com outras informações clínicas. A American Society of Clinical Oncology recomenda dosagens seriadas de CA19-9 a cada 1 a 3 meses para pacientes com câncer de pâncreas com doença localmente avançada ou metastática que estão recebendo terapia ativa. Concentrações elevadas detectadas nas dosagens seriadas de CA19-9 sugerem doença progressiva, mas exames adicionais devem ser realizados para a confirmação de uma

doença progressiva. É importante salientar que há diferenças significativas nos resultados das dosagens de CA19-9 relacionadas ao método de detecção utilizado e, portanto, deve-se tomar um cuidado especial quando diferentes tipos de métodos forem utilizados. Muitas condições não malignas, incluindo qualquer condição que cause colestase, podem causar aumento das concentrações plasmáticas de CA19-9 (Tabela 42.2).

Câncer de próstata

O câncer de próstata é um dos tumores malignos mais comuns em homens, sendo que os dados de autópsia indicam a presença de câncer histologicamente aparente nas próstatas de cerca de 42% dos homens com mais de 50 anos de idade que morreram por outras causas. Aumentos recentes na aparente incidência de câncer da próstata quase certamente refletem a ampla adoção de rotinas de dosagem de PSA sérico cujas elevações podem identificar a doença muito antes de ela se tornar sintomática. Como muitos homens têm tumores de próstata indolentes que representam pouca ameaça à sua vida ou à saúde, é uma preocupação crescente que medições de PSA, que não podem diferenciar tumores com crescimento lento daqueles mais agressivos que requerem tratamento, estejam causando excesso de diagnóstico e tratamento desnecessário de alguns homens. Uma dificuldade adicional é que, enquanto o PSA é essencialmente específico do órgão, ele não é específico ao câncer e os homens com condições não malignas, tais como a hipertrofia prostática benigna, também podem apresentar concentrações elevadas de PSA. Esta falta de especificidade complica a interpretação dos resultados assim como as importantes implicações da utilização de PSA no rastreamento. Muitas incertezas ainda perduram a respeito do tratamento ideal da doença em estágio inicial, mesmo quando clinicamente localizado à próstata.

Rastreamento e diagnóstico

O rastreamento do câncer da próstata utilizando PSA é controverso como evidenciado pelas recomendações díspares, tanto a favor como contra o rastreamento, feitas por diferentes organizações profissionais. Um consenso sobre esta utilização é improvável de ser alcançado até que as conclusões finais de uma série de estudos clínicos prospectivos amplos de âmbito nacional e internacional sobre o rastreamento utilizando PSA (com ou sem toque retal) seja publicada. Os resultados do *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, que envolveu 182.160 homens com idades entre 50 e 74 anos no momento de inserção no estudo, mostrou que, em 11 anos de acompanhamento, o rastreamento com base no PSA reduziu significativamente a mortalidade por câncer de próstata, mas não todas as causas de mortalidade. Para evitar morte por câncer de próstata em 11 anos de acompanhamento, 1.055 homens precisariam ser convidados para o rastreamento e 37 tipos de câncer precisariam ser detectados. Em contraste, após 13 anos de acompanhamento, resultados do estudo *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial* nos EUA não mostraram nenhuma evidência de benefício em relação à mortalidade para o rastreamento anual organizado em comparação ao rastreamento oportunista. Várias explicações para estes resultados aparentemente contraditórios têm sido apresentadas.

No entanto, seja qual for o resultado final dos estudos em andamento, os homens continuarão a solicitar rastreamento *ad hoc* de câncer de próstata independente da existência de um programa oficial. Há, portanto, um consenso geral de que os homens devem ser informados sobre os benefícios e as limitações da medição de PSA antes da decisão de realização de uma dosagem, particularmente se assintomático. No Reino Unido, o *NHS Cancer Screening Committee's Prostate Cancer Risk Management Programme* fornece informações úteis sobre o exame (ver *Informed Choice Programme* na seção “Leitura complementar”).

A detecção precoce tende a ser mais eficaz em homens mais jovens (com idades entre 50 e 60 anos) que têm alto risco de desenvolvimento de câncer de próstata, em homens afro-americanos e em homens com história familiar de câncer de próstata. Esta detecção precoce, por outro lado, não tende a beneficiar homens com expectativa de vida menor do que dez anos. Homens com história familiar sólida (p. ex., um parente de primeiro grau diagnosticado antes dos 60 anos de idade) podem ter de três a quatro vezes mais risco médio de desenvolver câncer de próstata e devem ser cuidadosamente investigados.

Um considerável esforço tem sido feito para melhorar a especificidade da dosagem de PSA como, por exemplo, levando em consideração a proporção de PSA livre e total (a proporção de PSA livre circulante é maior na doença benigna), considerando a taxa de duplicação da concentração de PSA (o tempo de duplicação da concentração de PSA é mais rápido em doença maligna do que em doença benigna) ou considerando a implementação de intervalos de referência relacionadas à idade (a concentração de PSA pode aumentar com a idade acompanhando o crescimento do tamanho da próstata). Dados promissores sobre as concentrações de proPSA, uma forma precursora de PSA livre, e de algumas isoformas truncadas de proPSA estão surgindo, mas as medições destas formas de PSA ainda estão em fase de avaliação e não são amplamente utilizadas.

Enquanto cada uma destas medidas pode auxiliar a distinção entre doença prostática benigna e maligna, seja qual for a concentração de PSA selecionada como limite de distinção, um número significativo de homens com doença prostática benigna ainda será recomendado para biópsia com base nos resultados que evidenciem concentrações elevadas de PSA. Por outro lado, um número significativo de homens com malignidade, mas com concentrações de PSA abaixo do limite

considerado para distinção entre doença benigna e maligna, será desconsiderado. Estima-se que até 20% dos homens com câncer de próstata clinicamente significativo tenham concentrações normais de PSA e até dois em cada três homens com concentrações elevadas de PSA não tenham câncer de próstata detectável na biópsia. No entanto, o PSA é atualmente o melhor marcador tumoral rotineiramente disponível para o rastreamento ou diagnóstico de câncer de próstata. Para que o rastreamento possa ser mais efetivo, porém, sua execução inicial deve ser realizada em homens mais jovens e os pacientes com câncer detectado devem ser encaminhados para tratamento em centros especializados. Desta forma, o rastreamento é menos nocivo pois evita-se a realização de rastreamentos em homens mais velhos e promove-se uma vigilância ativa com programas de acompanhamento bem organizados para aqueles com doença com baixo risco de progressão.

Controle

Uma vez confirmado o diagnóstico do câncer de próstata através do achado de células malignas numa amostra de biópsia, o tratamento selecionado depende do confinamento da doença, ou seja, se ela estiver confinada à glândula prostática ou se ela já estiver presente em outros órgãos. A utilização de tabelas preditivas que combinam a concentração de PSA antes do tratamento com dados clínicos e os escores de Gleason (que fornecem uma medida do grau de diferenciação em tecido de biópsias que varia de 2 em tumores bem diferenciados a 10 em tumores completamente anaplásicos) permite a realização de uma previsão razoável do estágio do câncer da próstata localizado. Por exemplo, é improvável que pacientes com um escore de Gleason menor ou igual a seis e uma concentração de PSA menor do que 10 µg/L tenham metástases ósseas.

Tais informações podem então ser utilizadas para a seleção da opção mais apropriada de tratamento. Se a doença estiver confinada à cápsula prostática, as possibilidades de tratamento são prostatectomia radical (remoção completa da próstata), braquiterapia (inserção de uma fonte radioativa para ablação da próstata) e irradiação externa. O monitoramento ativo, ou seja, a avaliação clínica periódica em conjunto com a medição da PSA, é tão apropriado quanto a intervenção ativa em alguns doentes com tumores localizados. O benefício do tratamento ainda não está comprovado, exceto em homens com doença localizada que são candidatos à prostatectomia radical. Nestes homens, a redução absoluta no risco de morte após dez anos é pequena, mas a redução dos riscos de metástases e progressão tumoral local são substanciais.

Após o tratamento radical, o PSA deve diminuir para concentrações indetectáveis. Concentrações mensuráveis após o tratamento evidenciam a presença de doença residual. Porém, concentrações indetectáveis de PSA não indicam necessariamente a cura. Da mesma forma, enquanto um aumento nas concentrações de PSA após o tratamento radical fornece indicação bioquímica de doença recorrente, os sintomas clínicos podem nunca ocorrer ou podem aparecer muitos anos depois. A utilização de métodos ultrasensíveis de detecção de PSA com baixos limites de detecção (normalmente < 0,005 µg/L) que permitem a identificação muito precoce de elevação das concentrações de PSA, portanto, ainda é controversa e é provavelmente mais apropriada no contexto de estudos clínicos.

As opções de tratamento para pacientes com câncer de próstata disseminado além da próstata (com maior frequência em gânglios linfáticos locais e ossos) incluem terapia endócrina (geralmente por meio do bloqueio de andrógeno, já que o câncer da próstata é sensível a este hormônio), radioterapia e quimioterapia. Homens com concentrações séricas de PSA maiores do que 100 µg/L e evidências clínica, bioquímica ou radiológica da doença metastática podem, em alguns casos, ser tratados sem confirmação histopatológica do diagnóstico, enquanto, em outros pacientes, um monitoramento ativo pode ser apropriado.

A principal aplicação clínica do PSA é na avaliação da eficácia da terapia: elevações da concentração de PSA indicam progressão da doença geralmente mais cedo do que outros procedimentos diagnósticos. Elevações na concentração de PSA devem sempre ser confirmadas e uma variação intraindividual de até 20 a 30% deve ser considerada clinicamente significativa antes da detecção de uma elevação. O tempo de duplicação do PSA pode dar alguma indicação do tempo provável de progressão clínica. A concentração de PSA estável não exclui necessariamente a progressão no caso de progresso clinicamente suspeito. Em pacientes com câncer de próstata avançado andrógeno-independente, a medição de fosfatase alcalina pode ser útil para detectar envolvimento ósseo. Como o conhecimento a respeito das concentrações crescentes de PSA pode ter consequências psicológicas adversas, em alguns casos a medição de PSA deve ser interrompida, particularmente se uma terapia alternativa eficaz não estiver disponível.

Requisitos para as análises e preparação do relatório laboratorial

É essencial uma adesão rigorosa às medidas de controle de qualidade descritas no início deste capítulo. O *NHS Prostate Risk Management Programme* exige formalmente que os exames de detecção de PSA utilizados no programa *Informed Choice* sejam calibrados com precisão de acordo com as normas do *International Standard for PSA* (Tabela 42.4) e que eles reconheçam tanto PSA livre quanto PSA complexado de forma equivalente (i.e., sejam equimolares). Os programas de rastreamento, em particular, demandam novas exigências de desempenho analítico, já que diferenças relativamente pequenas no desempenho têm grande influência nas decisões seguintes, como, por exemplo, na obtenção ou não de uma biópsia da

próstata. Mesmo quando os exames de detecção de PSA são calibrados com precisão e são equimolares, os resultados para pacientes individuais obtidos através da utilização de métodos diferentes não são necessariamente intercambiáveis. Portanto, é altamente recomendável que os relatórios laboratoriais com resultados das concentrações de PSA revelem tanto o nome do exame utilizado quanto os limites de decisão clínica apropriados.

Câncer testicular

Mais de 90% dos tumores testiculares em adultos são tumores de células germinativas que foram discutidos previamente. Tumores de células de Leydig e de Sertoli, que são raros, surgem no tecido de suporte produtor de hormônios dos testículos (estroma). Estes tumores representam 4% dos tumores testiculares em adultos e 20% dos tumores infantis. Os tumores de células de Leydig (que normalmente produzem andrógenos) não costumam se espalhar para além do testículo e podem ser curados por remoção cirúrgica. Os tumores que se propagam além dos testículos são resistentes a quimioterapia ou radioterapia. Os tumores de células de Sertoli (que normalmente oferecem suporte às células produtoras de espermatozoides) são semelhantes aos tumores das células de Leydig e também são difíceis de serem tratados quando se propagam além dos testículos. A inibina é o marcador de escolha para os tumores de células de Sertoli e de Leydig e os problemas analíticos encontrados para os tumores de células da granulosa do ovário também se aplicam neste caso.

Câncer de tireoide

O câncer de tireoide é um tumor relativamente raro e representa cerca de 2% dos casos de câncer em todas as faixas etárias e 4% dos casos de câncer em pessoas com menos de 20 anos de idade. Existem quatro tipos principais: carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma anaplásico e carcinoma medular da tireoide (CMT). A calcitonina é um excelente marcador para o CMT que também pode estar associado à neoplasia endócrina múltipla ([Cap. 41](#)). Os carcinomas papilar e folicular são tumores epiteliais diferenciados da tireoide e podem ser monitorados utilizando tireoglobulina, uma glicoproteína grande sintetizada pelas células foliculares e armazenada no espaço coloidal. A tireoglobulina está presente em tecidos tireoidianos benignos e malignos.

Rastreamento, diagnóstico e prognóstico

A medição de tireoglobulina sérica não tem nenhum papel nem no rastreamento nem no diagnóstico do câncer de tireoide e não tem valor como indicador prognóstico. No entanto, a detecção imuno-histoquímica de tireoglobulina pode ser útil na identificação da tireoide como o local do tumor primário em indivíduos que apresentam doença metastática de tumor primário oculto.

Monitoramento

A tireoglobulina tem um papel importante no monitoramento de pacientes com carcinoma folicular ou papilar da tireoide após o tratamento com cirurgia e/ou iodo radioativo. Como o hormônio estimulante da tireoide (TSH) estimula as células foliculares da tireoide a produzirem tireoglobulina, o fato de as concentrações séricas de tireoglobulina estarem mais elevadas em pacientes com concentrações elevadas de TSH após o tratamento indica a presença de tecido tireoidiano remanescente ou a presença de tumor recorrente. O TSH deve, portanto, sempre ser medido juntamente com a tireoglobulina.

Concentrações detectáveis de tireoglobulina podem ser adequadas em doentes tratados apenas por cirurgia, já que elas são estáveis, mas não em pacientes que foram tratados com iodo radioativo para garantir a ablação total de qualquer tecido tireoidiano remanescente. Nestes pacientes, as concentrações séricas de tireoglobulina devem diminuir para menos de 2 µg/L após a ablação. Em um indivíduo com TSH suprimido, um aumento na concentração de tireoglobulina sugere tumor recorrente.

Historicamente, a diferença nos valores de tireoglobulina com e sem reposição de tiroxina era utilizada para avaliar a presença de tumor residual ou recorrente. Isto pode agora ser feito de forma mais efetiva através da medição de concentração plasmática de tireoglobulina após a administração de TSH recombinante (rhTSH).

Requisitos para as análises e preparação do relatório laboratorial

É importante estar ciente das várias armadilhas potenciais na medição da tireoglobulina. Tal como para outros marcadores tumorais, é altamente desejável que as amostras para medição da tireoglobulina sejam coletadas antes de qualquer procedimento invasivo. Uma causa comum de resultados que exibem valores elevados de tireoglobulina sérica é a coleta inadequada da amostra após punção aspirativa da tireoide utilizando agulha fina.

Analiticamente, o radioimunoensaio (RIA) e métodos imunométricos para detecção de tireoglobulina são particularmente vulneráveis às interferências resultantes de autoanticorpos antitireoglobulina (TgAb) que podem estar presentes nos soros de

alguns pacientes. Os resultados obtidos podem estar falsamente baixos ou falsamente elevados, sendo os métodos imunométricos particularmente propensos a mostrarem concentrações falsamente baixas de tireoglobulina. Os anticorpos antitireoglobulina devem ser medidos na mesma amostra na qual a tireoglobulina é quantificada utilizando um método de imunoensaio sensível. A presença de anticorpos normalmente invalida o resultado da medição da tireoglobulina. A comparação dos resultados com os resultados disponíveis de RIA a partir de laboratórios especializados é informativa. Quando ocorrer interferência, os resultados de RIA podem ser mais confiáveis. É importante observar que é possível que não haja interferência, mesmo na presença de anticorpos, ou que haja interferência, mesmo na ausência de anticorpos. Estas possíveis complicações devem ser adicionadas aos relatórios laboratoriais.

Metástase de tumor primário oculto

Metástases de tumor primário oculto representam cerca de 3% de todos os novos diagnósticos de câncer e, geralmente, têm prognóstico ruim, com sobrevivência mediana de menos de um ano. Embora não seja claro como a quantificação de marcadores tumorais possa influenciar o manejo clínico dos casos de metástases de tumor primário oculto, para alguns pacientes o benefício pode ser considerável e permite a identificação de um tratamento adequado. As doenças para as quais este benefício pode acontecer, juntamente com as medições do marcador tumoral de interesse, são neoplasma trofoblástica gestacional (hCG), tumores de células germinativas dos testículos ou dos ovários (hCG e AFP) e câncer de próstata (PSA). Estas doenças malignas são potencialmente curáveis, já que, uma vez diagnosticadas, elas podem responder rapidamente ao tratamento adequado. As diretrizes do NICE para metástases de tumor primário oculto são medição de AFP sérico e hCG (particularmente na presença de doença nodular da linha média), PSA em homens, CA125 em mulheres com malignidade peritoneal ou ascite e um rastreamento para detecção de mieloma na presença de lesões ósseas isoladas ou múltiplas.

RESUMO DO CAPÍTULO

As medições de marcadores tumorais já contribuem bastante para o controle dos pacientes com câncer. A melhora da utilidade clínica e da relação custo-benefício destas medições proporciona uma excelente oportunidade para a aproximação entre laboratoristas e o pessoal clínico. As solicitações para realização de medições de marcadores tumorais devem ser feitas apenas quando os resultados podem proporcionar algum benefício; os requisitos pré-analíticos e analíticos devem ser cumpridos e os que usam clinicamente os marcadores tumorais devem estar familiarizados com os principais aspectos de sua utilização que estão resumidos no [Quadro 42.2](#).

QUADRO 42.2

Principais aspectos para a utilização de marcadores tumorais na clínica

- Um resultado negativo para um marcador tumoral sérico, seja antes do diagnóstico, seja após o tratamento, não exclui a doença ativa.
- Um resultado no antes do tratamento é essencial e fornece a linha de base contra a qual os resultados subsequentes podem ser avaliados.
- Resultados seriados são quase sempre mais úteis do que os resultados individuais isolados e a frequência da medição do marcador deve seguir as diretrizes quando essas existirem.
- Se as decisões sobre proceder à cirurgia ou realizar quimioterapia dependerem de um resultado de um único marcador tumoral, o resultado deve ser confirmado.
- Os resultados que não estiverem de acordo com o quadro clínico devem ser investigados e, se necessário, novos exames devem ser realizados por outro método.
- Os marcadores tumorais são raramente específicos a tecido e a terapia pode resultar em um aumento transitório da concentração sérica por causa da liberação de marcador tumoral a partir de tecido normal.
- Os marcadores tumorais devem sempre ser interpretados no contexto de todas as informações disponíveis, incluindo achados clínicos, exames de imagem e outros exames de sangue. A possível influência de outros fatores (p. ex., função renal ou hepática anormal) deve ser cuidadosamente considerada.

É provável que durante a próxima década novas técnicas analíticas, como a determinação do perfil proteômico e novos exames genéticos, proporcionem o desenvolvimento de marcadores tumorais mais precisos. A introdução das medições desses marcadores na prática clínica será um desafio que os bioquímicos clínicos estão plenamente aptos a enfrentar.

Leitura complementar

Site do Cancer Research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/>; [Acessado em outubro de 2013].

Fonte de informações destinada aos pacientes, que contém informações úteis sobre a maioria dos tipos de câncer.

Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H et al. editors. Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. Washington: AACC Press; 2002.

Livro-texto que aborda detalhadamente os princípios gerais de utilização dos marcadores tumorais, marcadores tumorais específicos de órgãos, métodos genômicos e proteômicos para descoberta de biomarcadores e marcadores tumorais emergentes.

Site do National Academy of Clinical Biochemistry. <http://www.aacc.org/members/nacb/lmpg/pages/default.aspx#> [Acessado em outubro de 2013].

O NACB's Laboratory Medicine Practice Guidelines (LMPG) for Use of Tumour Markers in the Clinic, conjunto de recomendações sistematicamente desenvolvidas para melhores práticas no uso da medicina laboratorial para melhorar o atendimento ao paciente, focaliza principalmente os aspectos laboratoriais da utilização de marcadores tumorais em 16 tumores malignos com seções separadas sobre a requisitos de qualidade e novas tecnologias.

Site do National Cancer Institute (United States National Institutes of Health). <http://www.cancer.gov/> [Acessado em outubro de 2013].

Informações sobre a maioria dos tipos de câncer para pacientes e profissionais da saúde.

Site do National Comprehensive Cancer Network (NCCN). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp [Acessado em outubro de 2013].

O NCCN é uma aliança de 20 dos mais importantes centros especializados em câncer no mundo. Diretrizes detalhadas para a prática clínica para a maioria das principais doenças malignas estão disponíveis no site.

Site do National Health Service (NHS) Cancer Screening Programmes. <http://www.cancerscreening.nhs.uk> [Acessado em outubro de 2013].

Fonte de informações atuais sobre política de rastreamento do NHS – serviço nacional de saúde do Reino Unido – em relação aos programas pilotos e estabelecidos de rastreamento, incluindo aqueles para rastreamento de câncer de mama (mamografia), câncer cervical (colpocitologia oncótica), câncer colorretal (pesquisa de sangue oculto nas fezes) e câncer de próstata (Informed Choice Programme).

Site do National Institute of Health and Care Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk/> [Acessado em outubro de 2013].

Diretrizes baseadas em evidências sobre o controle de vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama, câncer de ovário, câncer de próstata e metástases de tumor primário oculto.

Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. Green-top 38: themanagement of gestational trophoblastic disease 2010, <http://www.rcog.org.uk> [Acessado em outubro de 2013].

Diretrizes baseadas em evidências sobre o tratamento da neoplasia trofoblástica gestacional.

Site do Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html> [Acessado em outubro de 2013].

Diretrizes baseadas em evidências para mais de 12 tipos de câncer (incluindo câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pulmão e câncer testicular) disponíveis no site da SIGN, juntamente com as orientações relativas a outros aspectos da medicina.

Bioquímica clínica molecular

Roberta Goodall

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

GENES E EXPRESSÃO GÊNICA

O que é um gene?

Expressão gênica

Mutação: fonte da diversidade e de doenças

Gênese de um indivíduo: a formação dos gametas

Genes em famílias e populações

A variabilidade da expressão das doenças genéticas

TÉCNICAS DE ANÁLISE GENÉTICA

Detecção de sequências específicas de DNA

Detecção de mutações

APLICAÇÕES DA ANÁLISE DE DNA

Diagnóstico de casos índices

Diagnóstico pré-natal

Rastreamento

Farmacogenética

Doenças hereditárias – alguns exemplos

Doenças multifatoriais e poligênicas

Genética do câncer

TERAPIA GÊNICA

Células-tronco na terapia gênica

Terapia gênica no câncer

CONCLUSÃO

INTRODUÇÃO

Se distinguirmos a combinação real de genes de um indivíduo – isto é, o genótipo – da atividade observável desses genes – isto é, o fenótipo –, o estudo das doenças hereditárias nos laboratórios de bioquímica clínica tradicional e exclusivamente analisam os fenótipos. As duas últimas décadas têm testemunhado uma mudança dramática nesta situação: técnicas de biologia molecular são agora uma parte muito mais comum do repertório de laboratórios de bioquímica clínica. Inicialmente, a identificação de genes responsáveis por doenças hereditárias envolvia esforços heroicos que exigiam procedimentos caros,

complexos e extremamente morosos somados a alguns golpes de sorte. Uma vez que um gene tenha sido identificado, porém, as técnicas analíticas modernas fazem a detecção de mutações de forma mais simples do que antes.

Embora cada célula humana contenha cerca de dois metros de ácido desoxirribonucleico (DNA) (cerca de 3 bilhões de bases), é a simplicidade fundamental do DNA – seus blocos de construção compreendem apenas quatro nucleotídeos – que favorece a sua análise automatizada. Com poucas exceções, todas as células do corpo de um indivíduo contêm uma cópia completa do seu DNA (ou genoma). Por esta razão, a análise genética pode ser efetuada em quase todas as células nucleadas (tais como os linfócitos ou as células da mucosa bucal) que podem ser convenientemente coletadas. A aplicação de análise de DNA agora se estende bem além do diagnóstico de doenças hereditárias clássicas e inclui, por exemplo, o diagnóstico e o prognóstico de câncer.

Este capítulo fornece uma introdução geral para as aplicações laboratoriais clínicas da análise genética molecular. A ênfase está em técnicas de diagnóstico com o potencial de automação utilizando análises de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *reverse transcriptase*), uma vez que técnicas clássicas como a do *Southern blot* não são amplamente utilizadas em laboratórios bioquímicos hospitalares e tendem a estar restritas aos departamentos de genética molecular especializados. Na medida do possível, espera-se do leitor apenas um conhecimento básico de biologia molecular, mas várias introduções excelentes ao tópico estão disponíveis (Leitura complementar), assim como um glossário que pode ser encontrado na p. 899.

GENES E EXPRESSÃO GÊNICA

O que é um gene?

Uma definição operacional comum é que um gene é uma sequência de bases nucleotídicas no DNA que codifica um polipeptídeo único. Porém, a complexidade da organização genômica é tal que é provável que seja imprudente aderir rigidamente a qualquer definição de gene. No final do século 19, já se aceitava que grupos lineares de “unidades vitais invisíveis de autopropagação” estavam presentes nos cromossomos. A descoberta de Mendel (1865) de que a herança é particulada foi redescoberta e divulgada no início do século 20 e o termo gene foi introduzido para descrever os “elementos particulados” de Mendel em 1909. Em 1911, um gene específico (para o daltonismo) já tinha sido atribuído a um cromossomo particular (o cromossomo X). Com o trabalho de Garrod, que apresentou pela primeira vez seus estudos sobre alcaptonúria em 1902, estabeleceu-se a associação de doenças específicas aos traços mendelianos hereditários.

Certos corantes produzem bandas claramente definidas nos cromossomos e, portanto, a localização dos genes é descrita de acordo com o número do cromossomo em que eles se encontram, sejam eles no braço longo (q) ou no braço curto (p), e o número da banda. Por exemplo, a localização do gene que codifica a α_1 -antitripsina é descrita como 14q31-32.3, o que significa que este gene se encontra no braço longo do cromossomo 14 na região das bandas 31-32.3. As localizações de alguns dos genes que foram mapeados no cromossomo X são mostradas na [Figura 43.1](#).

Distrofia muscular
de Duchenne/Becker

Doença de Lesch-Nyhan

Síndrome do X frágil

Deficiência de G6PD

22,3

22,2

22,1

21,3

21,2

21,1

11,4

11,3

11,23

11,22

11,21

11,1

11,1

11,2

12

13

21,1

21,2

21,3

22,1

22,2

22,3

23

24

25

26

27

28



FIGURA 43.1 ■ Mapeamento de genes em locais específicos no cromossomo X. Estão mostradas no mapa as localizações dos genes associados à distrofia muscular de Duchenne e de Becker (gene da distrofina em p21.2), à doença de Lesch-Nyhan (gene da hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase ou HGPRT em q26.1-q26.2), à síndrome do X frágil (gene FRAXA em q27.3) e à glicose-6-fosfato desidrogenase (gene G6PD em q28), no cromossomo X.

Depois da descoberta da estrutura helicoidal dupla do DNA em 1953, o conceito bastante abstrato de gene tornou-se mais tangivelmente associado a uma estrutura física. Os ácidos nucleicos consistem em dois polímeros de nucleotídeos complementares. Cada nucleotídeo consiste em uma base purínica ou pirimidínica ligada a uma pentose fosforilada. No DNA, a pentose é a desoxirribose e as bases são adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T). No ácido ribonucleico (RNA), a pentose é a ribose e a pirimidina uracila (U) substitui a timina. As sequências codificadoras de proteínas (éxons) são interrompidas por sequências não codificadoras (íntrons) que variam em quantidade (até 50 em genes que codificam colágenos, p. ex.) e em tamanho (até vários milhares de pares de bases). Como consequência, embora o conhecimento sobre o fato de que três bases codificam um aminoácido, o que nos permite prever que a sequência codificadora de uma proteína média de 400 aminoácidos será 1.200 nucleotídeos, o tamanho de um gene completo pode ser uma ordem de magnitude maior. As fronteiras entre éxons e íntrons são criticamente dependentes da regra GT-AG, isto é, os íntrons quase sempre começam com GT (ou GU no RNA) e acabam com AG. A estrutura de um gene hipotético está mostrada na **Figura 43.2**. A região promotora do DNA que precede a região codificadora (“a montante” da extremidade 5’ do gene, isto é, no sentido oposto à transcrição) está intimamente envolvida no processo de regulação da expressão gênica. Alguns genes codificam RNA (p. ex., RNA ribossomal e transportador) que não se traduz em proteína e modificações no processo de remoção do íntron podem resultar em uma sequência de DNA que participa na síntese de proteínas diferentes, de modo que certos genes podem ser considerados sobrepostos.

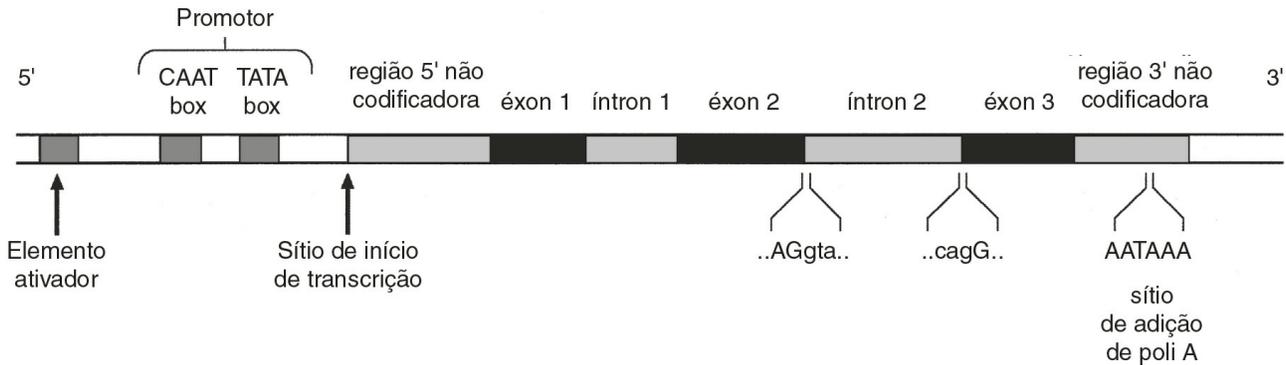


FIGURA 43.2 ■ Estrutura de um gene hipotético. As sequências codificadoras (éxons) estão mostradas em preto, os íntrons e as regiões não codificadoras estão em cinza-claro e as regiões reguladoras estão em cinza-escuro. As bases nas sequências exônicas estão mostradas em letras maiúsculas, enquanto as bases nas sequências intrônicas estão mostradas em letras minúsculas, ilustrando a regra GT-AGT para os inícios e terminos dos íntrons.

O Projeto Genoma Humano

O Projeto Genoma Humano (HGP) representa uma excelente peça de cooperação multinacional para mapear completamente a sequência de DNA humano. O projeto, iniciado em 1990, tinha vários objetivos, o primeiro dos quais era determinar a sequência de pares de bases de todo genoma. A sequência de 3 bilhões de pares de bases foi anunciada em forma de “rascunho” em 2000 e como sequência completa em 2003. Estimava-se inicialmente que o genoma humano continha 100.000 genes codificadores diferentes. Com o HGP próximo da conclusão, verificou-se que o número real seria mais próximo dos 30.000 genes.

O projeto “Encode”

As sequências codificadoras de proteínas e os íntrons constituem cerca de 20% do DNA. A função do restante está sendo elucidada mas, em 2012, os primeiros resultados do projeto “Encode”, que estava analisando o que era anteriormente chamado de DNA “lixo”, foram publicados. Estes resultados indicam que os restantes 80% têm alguma função no genoma, sendo a maior parte DNA não codificador de proteínas que codificam transcritos de RNA que podem ter funções reguladoras assim como os elementos ativadores e promotores dos genes.

O fato de o número de genes ser muito menor do que o esperado parece ser devido ao fato de que muitos genes podem executar múltiplas funções e agora parece que estas funções podem ser reguladas pelo restante do genoma. Estas descobertas têm implicações para a investigação e o diagnóstico de doenças genéticas e questões relacionadas à expressão gênica terão um papel crescente na genética clínica.

Expressão gênica

As propriedades diferenciadas de cada célula são determinadas pelo padrão de genes na célula que estão ativos ou inativos. Em qualquer célula, apenas uma pequena porcentagem dos genes deve estar ativamente engajada em direcionar a síntese de RNA a qualquer momento. Muitos destes genes são chamados de “*housekeeping genes*” que são expressos em virtualmente todos os tipos de células. Ainda há muito a ser compreendido sobre os fatores que determinam a expressão de um gene, mas a regulação da expressão gênica é claramente determinada por proteínas que interagem com o DNA.

Em organismos (eucariotos) superiores, o DNA é encontrado dentro do núcleo e das mitocôndrias, embora as mitocôndrias tenham uma porcentagem muito pequena do DNA total da célula e um número muito pequeno de genes. O DNA nuclear forma um complexo com proteínas básicas (histonas) conhecido como cromatina. Em intervalos regulares, o DNA é envolvido por complexos de oito histonas que formam os nucleossomos. A cópia de DNA em RNA (transcrição) é realizada pela RNA polimerase, que inicia a transcrição através da interação com a região promotora de um gene. A expressão gênica é inibida se os nucleossomos envolverem uma região promotora e muitos fatores que regulam a transcrição provavelmente o fazem através de uma competição com as histonas para se ligarem à região promotora. Dentro de cada região promotora há vários elementos que se ligam a proteínas específicas capazes de interagir com RNA polimerase e proteínas associadas. Uma das principais proteínas neste grupo se liga ao elemento chamado “*TATA box*” (na verdade uma sequência TATAAAA ou sequência relacionada) que é encontrada na maior parte dos promotores em eucariotos e está geralmente situada a cerca de 30 pares de bases (pb) a montante do local de início da transcrição. Outras sequências conservadas, como a CAAT, também se ligam aos fatores de transcrição e são encontradas dentro da região promotora. Outra classe de sequência reguladora no DNA, a região ativadora, se liga a moléculas reguladoras como, por exemplo, os receptores de hormônios esteroides. As sequências ativadoras podem estar a alguma distância do gene que elas regulam, mas as proteínas que se ligam a elas podem, no entanto, interagir com o complexo transcricional devido à formação de uma alça na molécula de DNA.

O transcrito de RNA inicial (pré-mRNA) é modificado de várias maneiras antes de deixar o núcleo (Fig. 43.3). Em primeiro lugar, uma estrutura chamada “*cap*” (7-metilguanossina) é ligada à extremidade 5' e uma sequência de cerca de 200 resíduos adenílicos (poli-A) é adicionada à extremidade 3'. Os íntrons não codificadores são então removidos por um processo conhecido como “*splicing*” – um mecanismo de corte e emenda do RNA – para formar um RNA mensageiro maduro (mRNA). Este processo, que ocorre dentro de “*spliceosomes*” (complexos de RNA e proteínas), requer a clivagem nas extremidades 5' e 3' do íntron e ligação (união) dos éxons. Sequências limítrofes específicas encontradas nas junções entre éxons e íntrons (anteriormente citadas) atuam como sinais para o *splicing*. A comparação de um grande número de junções revelou uma sequência consenso AGgtA na junção 5' e cagG na junção 3' (onde as bases na sequência intrônica estão mostradas em minúsculo). Dado que as moléculas de pré-mRNA podem conter até 65 éxons e um íntron pode ser formado por milhares de nucleotídeos, é notável que os locais corretos para a separação entre éxons e íntrons possam ser selecionados.

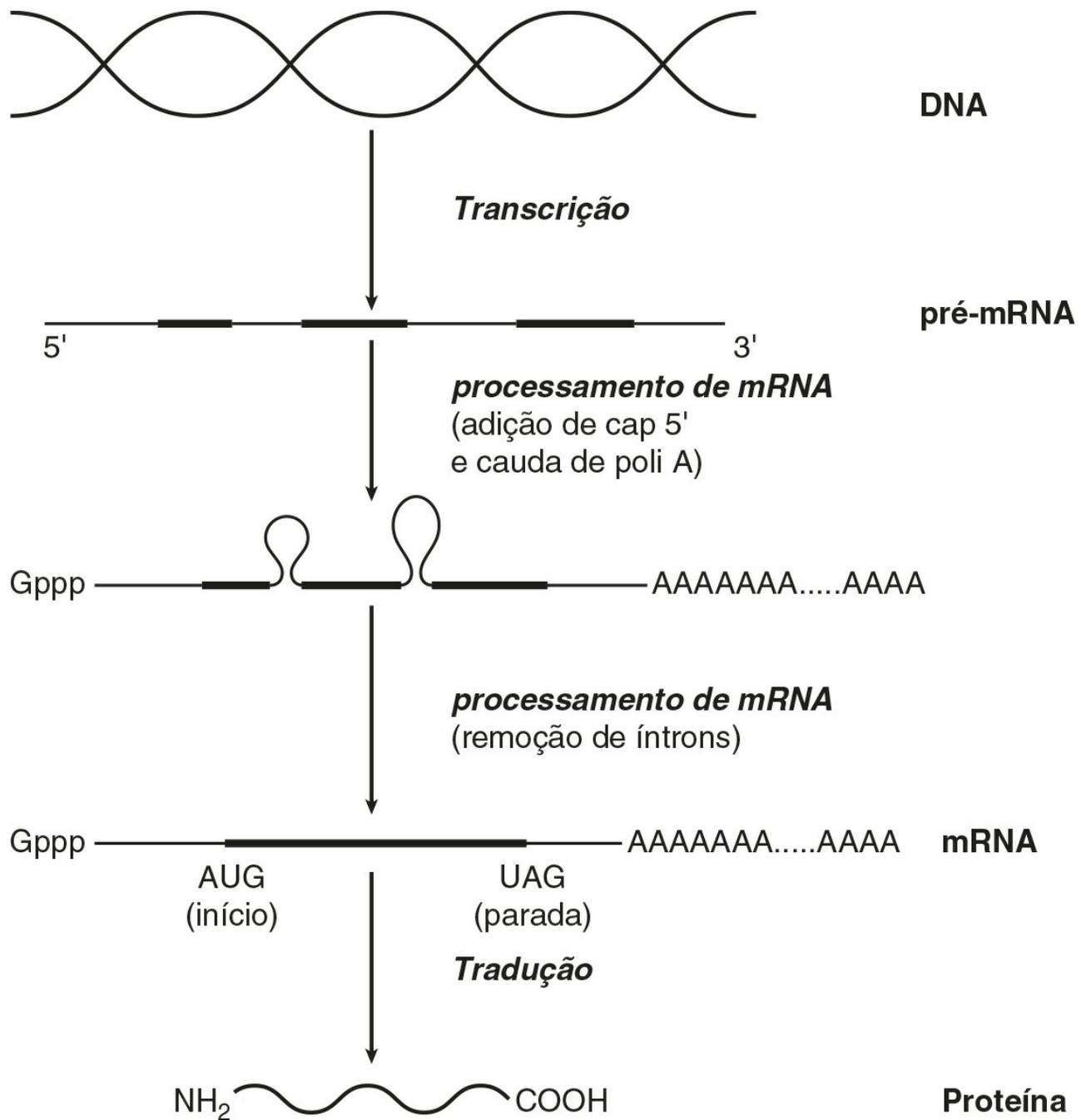


FIGURA 43.3 ■ Transcrição e processamento de mRNA. Após a transcrição, o processamento do mRNA precursor envolve as seguintes etapas: adição de uma estrutura cap 5' através da ligação de GTP à extremidade 5' dos precursores de mRNA por meio de uma ligação 5'-5' trifosfato (i.e., na orientação inversa a todos os outros nucleotídeos); adição de cerca de 200 resíduos de adenilato para formar uma cauda poli (A) na extremidade 3'; e *splicing*, em que os íntrons são removidos e os éxons são emendados. A tradução do mRNA em proteínas é iniciada por ribossomos e RNA transportador no códon AUG e terminada em um dos códons de parada (UAG, UAA ou UGA).

Finalmente, o processo de tradução envolve a atividade de ribossomos, RNA transportador e uma variedade de outras moléculas que sintetizam uma proteína utilizando o código do mRNA como molde. Um grupo de três nucleotídeos (um códon) especifica um aminoácido e a maioria dos aminoácidos são codificados por mais de um códon (ou seja, o código genético é degenerado). Em princípio, cada sequência de RNA pode ser decodificada em três quadros de leitura diferentes dependendo de qual tripleto é selecionado como o primeiro códon. Na prática, o quadro de leitura é determinado pelo sítio de iniciação que sempre ocorre em um códon AUG (AUG codifica metionina, mas a metionina de iniciação é clivada das proteínas em células eucarióticas). A tradução para em qualquer um dos três códons de parada (UAA, UAG ou UGA). Qualquer alteração posterior de uma proteína, como, por exemplo, clivagem proteolítica ou adição de carboidratos, é conhecida como modificação pós-traducional.

Mutação: fonte da diversidade e de doenças

A terminologia aceita que referenciava gene “normal” em uma população como “selvagem” mudou e, agora, utilizam-se preferencialmente os termos “normal” e “mutante” (ou “variante” se a patogenicidade não estiver clara ou for questionável).

No entanto, a constituição genética de populações está em um estado constante de fluxo com novos genes surgindo como resultado de mutações e genes deletérios sendo removidos por seleção natural. As mutações podem ser amplamente divididas em dois tipos: aquelas que mudam o código genético em um local específico (mutações pontuais ou polimorfismos de nucleotídeo único, SNPs) e as que resultam na perda ou ganho de material genético (deleções, duplicações e inserções). As mutações pontuais podem surgir a partir da inserção incorreta de uma base durante a replicação do DNA pela DNA polimerase ou a partir de reações espontâneas de decomposição como a depurinação e a desaminação. As substâncias químicas mutagênicas que aumentam esta taxa de erro são aquelas que imitam as bases naturais ou distorcem a estrutura do DNA e as que modificam quimicamente o DNA. A luz ultravioleta também provoca mutações pontuais, principalmente pela formação de dímeros de pirimidina. As mutações pontuais nas quais uma purina é substituída por outra purina (p. ex., A substituído por G) ou uma pirimidina é substituída por outra pirimidina são conhecidas como transições, enquanto a substituição de uma purina por pirimidina (p. ex., G substituído por C) ou vice-versa é conhecida como uma transversão. Ganhos ou perdas de material genético podem ocorrer por causa de vários erros como quebra cromossômica e *crossing-over* desigual. A inserção de sequências virais no DNA também pode perturbar o código genético e a taxa de quebra cromossômica espontânea pode ser marcadamente aumentada pela radiação ionizante. Sempre que o número de bases eliminadas ou inseridas não for um múltiplo de três, o quadro de leitura do mRNA é alterado (mutação de deslocamento do quadro de leitura) e a sequência de RNA subsequente à mutação torna-se sem sentido.

Danos acumulados no DNA sobrecarregariam rapidamente o organismo, mas os mecanismos de reparo reconhecem e reparam o DNA danificado de modo que menos de 1 em cada 1.000 alterações de bases acidentais resulta em uma mutação estável. Estima-se que mutações pontuais estáveis são adquiridas com uma taxa de cerca de 1 em cada 10^9 pares de bases em cada geração de uma célula. Consequentemente, um gene médio com cerca de 10^3 pares de bases codificadoras provavelmente adquire uma mutação em cada 10^6 gerações de células. Como esperado, os indivíduos com defeitos hereditários em enzimas responsáveis pelo reparo do DNA são nitidamente mais suscetíveis aos efeitos de agentes mutagênicos ambientais.

Uma proporção significativa de mutações pontuais da linha germinativa parece ser causada pela modificação de resíduos de citosina metilados. A metilação do DNA, restrita em células eucarióticas aos resíduos de citosina que ocorrem geralmente em dinucleotídeos CpG (CpG significa *C-phosphate-G* em uma sequência linear para diferir da descrição de um par de bases GC) não está presente em todos os organismos, mas parece que desempenha um importante papel para garantir a herança estável de padrões de expressão quando as células se dividem. A desaminação espontânea da 5-metilcitosina cria timidina e problemas podem surgir quando a guanina normal na fita complementar torna-se uma adenina e a mutação não pode ser detectada pelos mecanismos de reparo do DNA. Consequentemente, a metilação da citosina pode criar “*hot spots*” (i.e., sequências associadas a uma frequência muito alta de mutações ou de recombinação).

Algumas mutações podem não ter nenhum efeito sobre a estrutura de uma proteína – seja por causa da degeneração do código genético, que pode fazer com que uma nova sequência codifique o mesmo aminoácido, seja porque alguns aminoácidos de uma proteína podem ser substituídos sem produzir qualquer efeito significativo na função da proteína. No entanto, algumas mutações aparentemente “silenciosas” podem ter um efeito no produto proteico não por causa da mudança de base envolvida, mas sim, por causa de um efeito no *splicing* através da ativação de sítios crípticos ou através da destruição de potenciadores de *splicing*. As mutações que alteram a estrutura tridimensional de uma proteína e, assim, alteram sua função ou estabilidade podem fazê-lo através de uma variedade de mecanismos (Fig. 43.4).

Por convenção, representa-se a fita de DNA com a mesma sequência do mRNA (exceto pelo fato de que DNA possui T em vez de U). Esta fita é conhecida como fita codificadora mas, na realidade, ela é a fita com a sequência complementar ao mRNA e, portanto, fornece o molde para a síntese de mRNA.

Algumas alterações de aminoácidos (mutações de sentido trocado) como, por exemplo, aquela que produz a variante Z de α_1 -antitripsina (Fig. 43.4A), pode ter um efeito profundo sobre o processamento ou a função de uma proteína. Algumas mutações (mutações sem sentido) criam ou destroem os códons de iniciação ou de parada da tradução, de modo que uma proteína de comprimento anormal seja produzida (Fig. 43.4B). Mutações nos sítios de *splicing* (Fig. 43.4C) resultam frequentemente em produção de mRNA anormal que é instável. A deleção de três bases remove o códon de um único aminoácido sem alterar o quadro de leitura como ocorre na mutação mais comum que causa fibrose cística (Fig. 43.4D). Inserção (Fig. 43.4E) ou deleção de quaisquer números de bases que não sejam múltiplos de três altera o quadro de leitura, de forma que a mensagem fica ilegível. A amplificação de sequências repetitivas de trinucleotídeos (Fig. 43.4F) foi identificada como a base de várias doenças hereditárias. Ocasionalmente, as mutações afetam regiões reguladoras de DNA e, consequentemente, alteram a quantidade de proteína produzida. Embora as mutações sejam mais frequentemente neutras ou deletérias, raras mutações alteram a função de uma proteína de tal forma a beneficiar o indivíduo e contribuir, desta forma, para a evolução. A herança das mutações que se acumularam em nossos ancestrais, sejam elas vantajosas, neutras ou deletérias, é o que constitui nossa individualidade.

A Mutação missense

Normal: Ile	Asp	Glu	Lys	Gly
 ATC	GAC	GAG	AAA	GGG
Mutante: ATC	GAC	AAG	AAA	GGG
 Ile	Asp	Lys	Lys	Gly

B Mutação sem sentido

Normal: Arg	Leu	Gln	Glu	Glu
 CGA	CTG	CAG	GAG	GAG
Mutante: CGA	CTG	TAG	GAG	GAG
 Arg	Leu	parada			

C Mutação no sítio de *splicing*

		←	éxon	12	�tron	→	
Normal:	ATT	AAC	A	gtaagt	
Mutante:	ATT	AAC	A	ataagt	

D Deleção

Normal: Ile	Ile	Phe	Gly	Val
 ATC	ATC	TTT	GGT	GTT
Mutante: ATC	ATT	GGT	GTT	
 Ile	Ile	Gly	Val	

E Inserção

Normal:	Lys	Gly	Gly	Tyr	Lys	
	AAG	GGG	GGC	TAT	AAA
Mutante:	AAG	GGG	GGG	CTA	TAA
		Lys	Gly	Gly	Leu	parada	

F Expansão de uma repetição trinucleot dica

Normal:	GCG	(CGG) ₅₋₅₄	CTG
Mutante:	GCG	(CGG) _{>200}	CTG

FIGURA 43.4 ■ Exemplos de mutações. (A) transição de G para A no gene da α_1 -antitripsina, uma mutação *missense* no código de leitura que resulta na substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 342 produzindo a variante Z associada à deficiência de α_1 -antitripsina. (B) Transversão de C para T no gene da esteroide 21-hidroxilase, que converte o códon da glutamina para um códon de parada, uma das mutações que causam a hiperplasia adrenal congênita. (C) Transição de G para A no sítio de *splicing* 5' do intron 12 do gene da fenilalanina hidroxilase, que resulta na eliminação do éxon 12, causa mais frequente de fenilcetonúria em caucasianos. As bases em sequências intrônicas estão mostradas em minúsculas. (D) A deleção de três bases no gene que codifica a proteína reguladora de condutância transmembranar de fibrose cística (CFTR) resulta na deleção de fenilalanina na posição 508, a mutação mais frequente que causa a fibrose cística em caucasianos. (E) Inserção de um G no gene da hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase, uma mutação de alteração de deslocamento do quadro de leitura que resulta na síndrome de Lesch-Nyhan. (F) Amplificação de uma repetição do trinucleotídeo CGG no gene FMR-1, que provoca a síndrome do X frágil.

Um indivíduo herda duas cópias de cada cromossomo (um materno e um paterno). Em cada cromossomo, as sequências em cada local, ou lócus, são conhecidas como alelos. Se os dois alelos forem idênticos, o indivíduo é considerado homocigoto naquele lócus, enquanto, se os alelos forem diferentes, o indivíduo é considerado heterocigoto para cada alelo. Como será visto adiante, uma doença genética é geralmente heterogênea, de modo que o estudo em nível molecular de um indivíduo dito homocigoto para o gene deletório pode revelar a presença de uma mutação diferente em cada alelo (este indivíduo é um heterocigoto composto). Quando a prevalência de um alelo mutante torna-se mais comum em uma população do que ele poderia ser mantido somente por novas mutações (geralmente quando mais de 1% da população são portadores do alelo), ele é considerado um polimorfismo. Muitas proteínas no sangue (p. ex., haptoglobina) e nas superfícies das células (p. ex., antígeno leucocitário humano, HLA) são polimórficas.

As doenças hereditárias clássicas são causadas por um único gene defeituoso e são chamadas, por este motivo, de doenças hereditárias monogênicas. Mais de 6.000 doenças hereditárias monogênicas já foram identificadas. As doenças hereditárias poderiam, em teoria, ser causadas por mutações em qualquer um dos genes humanos – a única limitação são genes que, quando alterados, geram produtos gênicos incompatíveis com a vida. A maioria das doenças mais comuns que afligem a sociedade ocidental, incluindo a maioria dos casos de diabetes, aterosclerose e hipertensão, são o resultado da interação entre o meio ambiente e fatores poligênicos (i.e., eles são determinados por interações entre vários genes). A análise molecular das doenças poligênicas é consideravelmente mais difícil do que a análise de doenças monogênicas, mas os alelos que predisõem os indivíduos ao desenvolvimento destas doenças estão sendo identificados. Tanto as doenças monogênicas quanto a maioria das doenças multifatoriais/poligênicas surgem a partir de mutações no DNA nuclear, mas doenças genéticas também podem surgir a partir de mutações no DNA mitocondrial ou de aberrações cromossômicas. O DNA mitocondrial é extranuclear e mostra herança materna quase completa. As doenças hereditárias cromossômicas incluem as trissomias, quando problemas na meiose permitem que duas cópias de um cromossomo estejam presentes em um gameta levando a três cópias no embrião. A trissomia do cromossomo 21, por exemplo, é responsável pela síndrome de Down.

Se novas mutações ocorrerem em células germinativas, então elas podem originar uma doença hereditária na geração seguinte. Os efeitos de mutações em células não germinativas ou células somáticas dependem tanto do gene afetado quanto do estado de diferenciação da célula afetada. O processo de envelhecimento é provavelmente o resultado de mutações acumuladas em células somáticas e o papel central das mutações para o desenvolvimento de câncer tornou-se mais claro nos últimos anos.

Gênese de um indivíduo: a formação dos gametas

O genótipo de um indivíduo é determinado no momento da fecundação, quando os cromossomos dos gametas (i.e., o espermatozoide e o óvulo) são combinados. A formação dos gametas (gametogênese) é particularmente relevante para a compreensão da detecção de doenças hereditárias pois é nessa fase que ocorre o “embaralhamento” de genes.

A divisão celular normal, ou mitose, é um processo simples de cópia de cada cromossomo, com uma cópia idêntica sendo repassada a cada célula filha. Para evitar a duplicação do número de cromossomos em cada geração, a gametogênese envolve uma redução (pela metade) do número de cromossomos ao longo de duas divisões celulares especializadas conhecidas conjuntamente como meiose. Como o complemento cromossômico de pais e filhos deve ser equivalente, a redução no número de cromossomos não pode ser arbitrária: as contribuições parentais devem ser iguais e equivalentes. Esta exigência pode ser satisfeita porque cada célula somática de um indivíduo é diploide, contendo pares de cromossomos correspondentes (homólogos), um derivado da mãe e outro, do pai. A meiose consiste em duas divisões celulares: na primeira, após a duplicação do DNA, ocorre emparelhamento dos cromossomos homólogos e, para garantir que cada gameta receba apenas um membro de cada par homólogo, o cromossomo paterno duplicado é distribuído para uma célula e o cromossomo materno duplicado, para outra célula. Essa distribuição parece ser aleatória, de forma que cada célula adquira alguns cromossomos maternos e alguns cromossomos paternos. A segunda divisão celular é como a mitose normal, exceto que ela não é precedida pela duplicação de cromossomos. Como consequência, os gametas produzidos são haploides, com metade do número normal de cromossomos.

À primeira vista, espera-se que um cromossomo seja transmitido de uma geração para a seguinte como uma unidade intacta e que dois genes no mesmo cromossomo sempre sejam conjuntamente herdados. O fato de que isso não é assim é o resultado de eventos que ocorrem durante a primeira divisão meiótica que têm consequências importantes para a análise genética. Como os cromossomos ficam pareados antes da primeira divisão, surgem quiasmas que ocorrem por quebra e ligação entre as cromátides de cromossomos homólogos, resultando em recombinação (Fig. 43.5). A fração de recombinação é uma medida da distância genética, em vez de física, entre dois genes (ou *loci*). A fração de recombinação de dois *loci* nunca pode ser maior do que 0,5 já que as cromátides resultantes podem ser apenas recombinantes ou não recombinantes, independente do número de quiasmas formados entre os *loci*. Em termos simples, a ligação de dois genes (i.e., a tendência em serem herdados juntos) ocorre somente quando a distância genética que os separa é suficientemente curta para que a formação de quiasmas entre eles seja improvável. A associação de dois genes em cromossomos separados é aleatória, mas a associação de genes no mesmo cromossomo não o é, já que se sabe que os quiasmas não se formam ao acaso. Um processo conhecido como interferência impede a formação de um quiasma quando outro está próximo. Quando os genes estão associados a uma frequência maior do que seria previsto por acaso, eles são referidos como estando em desequilíbrio de ligação.

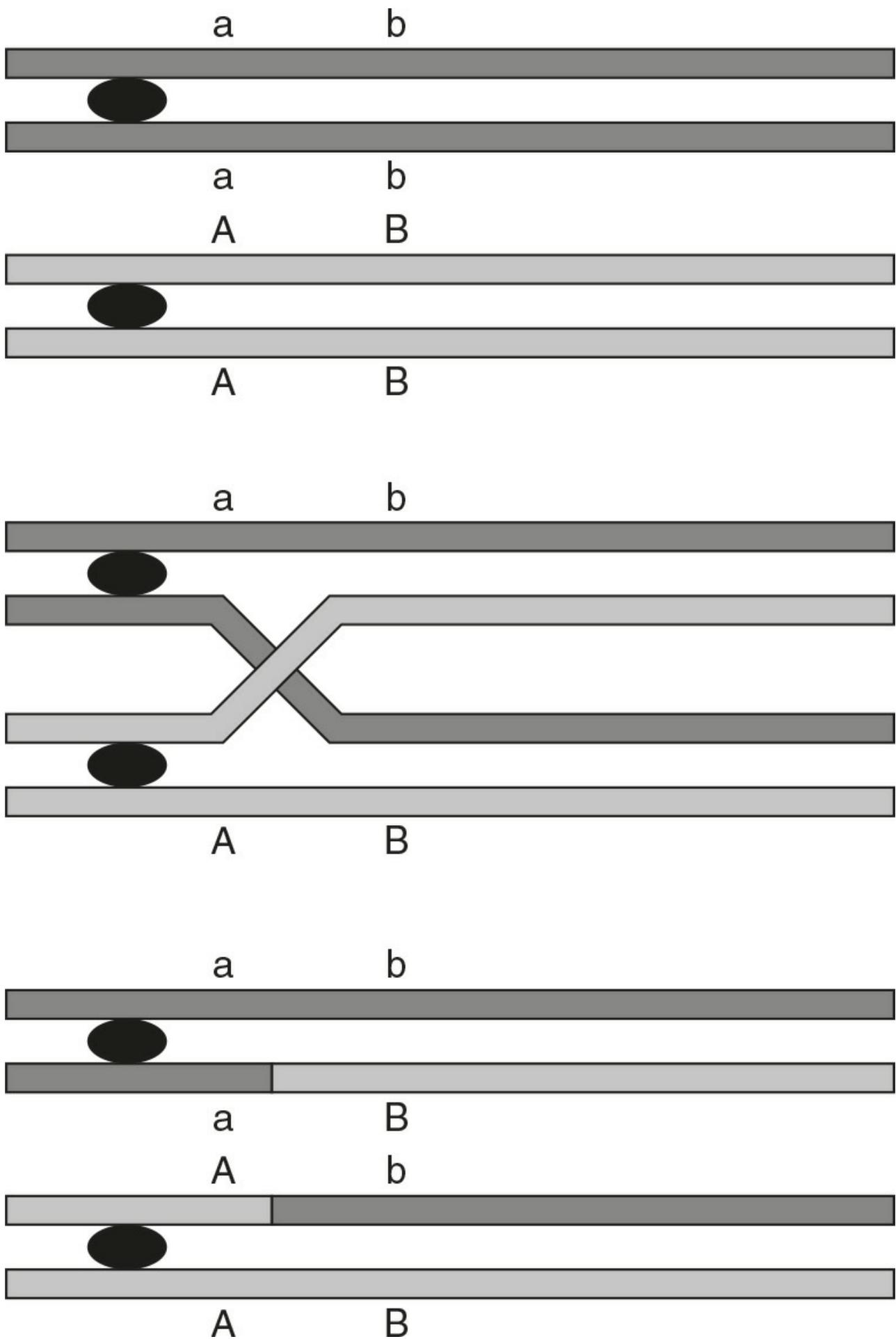


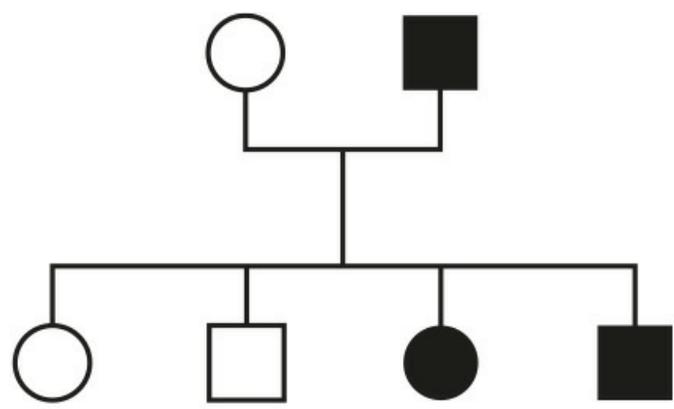
FIGURA 43.5 ■ Mecanismo de recombinação. Troca de alelos como resultado de recombinação entre cromossomos homólogos. A ligação entre os alelos *a* e *b* (ou *A* e *B*) ocorre se eles estiverem suficientemente próximos, de forma que torne improvável a formação do quiasma.

Nas mulheres, a gametogênese é iniciada durante o desenvolvimento fetal e, no momento do nascimento, as células germinativas estão paradas na primeira fase da meiose, que só será concluída no momento da ovulação. O elevado risco de aberrações cromossômicas em mães mais velhas pode ser explicado pelo fato de que a conclusão da meiose ocorre somente após a ovulação, momento em que ocorre o segundo estágio da meiose (que é semelhante à divisão mitótica normal) e durante o qual pode ocorrer a fertilização. Isso pode acontecer até 50 anos após a formação das células germinativas. Nos homens, a produção de espermatozoides é contínua desde o tempo de maturação sexual até a velhice e o grande número de divisões celulares é provavelmente a causa do número elevado de novas mutações em genes individuais que parecem ocorrer nos filhos de homens mais velhos.

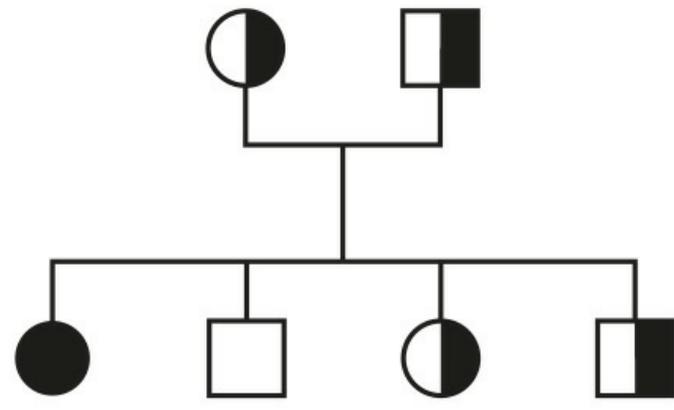
Genes em famílias e populações

Mendel introduziu os conceitos de caracteres dominantes e recessivos. Enquanto os caracteres dominantes são transmitidos sem alterações, os caracteres recessivos se tornam latentes após fertilização cruzada. Em termos modernos, o alelo que codifica um caráter dominante pode manifestar o seu fenótipo no estado heterozigoto (i.e., é necessária apenas uma cópia para que seus efeitos sejam aparentes), enquanto o alelo que codifica um caráter recessivo manifesta o seu fenótipo somente em homozigotos. Um indivíduo que é heterozigoto para uma condição autossômica recessiva é descrito como um portador. Os tipos de árvores genealógicas associados aos genes autossômicos dominantes e recessivos estão ilustrados na [Figura 43.6A e B](#). As condições autossômicas dominantes afetam homens e mulheres igualmente e os indivíduos afetados que são heterozigotos para o alelo anormal transmitem-no à metade de sua prole. As doenças autossômicas recessivas ocorrem em indivíduos cujos pais são ambos portadores de um gene mutante. O risco de estes pacientes gerarem filhos afetados é de 25% e a probabilidade de qualquer um destes filhos ser portador é de 50%. As doenças dominantes estão frequentemente associadas aos genes codificadores de proteínas estruturais, transportadoras receptoras, enquanto os genes que codificam enzimas estão frequentemente associados às doenças recessivas. A explicação para isto é que, provavelmente, a atividade da maior parte das enzimas é consideravelmente maior do que o necessário para o metabolismo normal e, portanto, a perda de até metade da atividade normal é de pouca importância. A herança é um pouco diferente para os alelos nos cromossomos X. Doenças dominantes ligadas ao X afetam tanto homens quanto mulheres, mas as doenças recessivas ligadas ao X se manifestam apenas nos homens, que só têm um cromossomo X ([Fig. 43.6C](#)). Nas mulheres, durante os primeiros estágios do desenvolvimento embrionário, um dos cromossomos X é inativado em cada célula; conseqüentemente, as mulheres podem ser portadoras, mas, geralmente, só sofrem de uma doença recessiva ligada ao X se elas forem homozigotas. No entanto, algumas vezes, em algumas doenças, a inativação não é aleatória e ocorre de tal forma que apenas o cromossomo normal é inativado, o que faz com que apenas alelos mutantes sejam expressos em tecidos críticos (Inativação do X enviesada) e a mulher torna-se uma heterozigota manifesta. Isto já foi relatado em várias doenças recessivas ligadas ao X, como, por exemplo, a distrofia muscular de Duchenne.

A



B



C

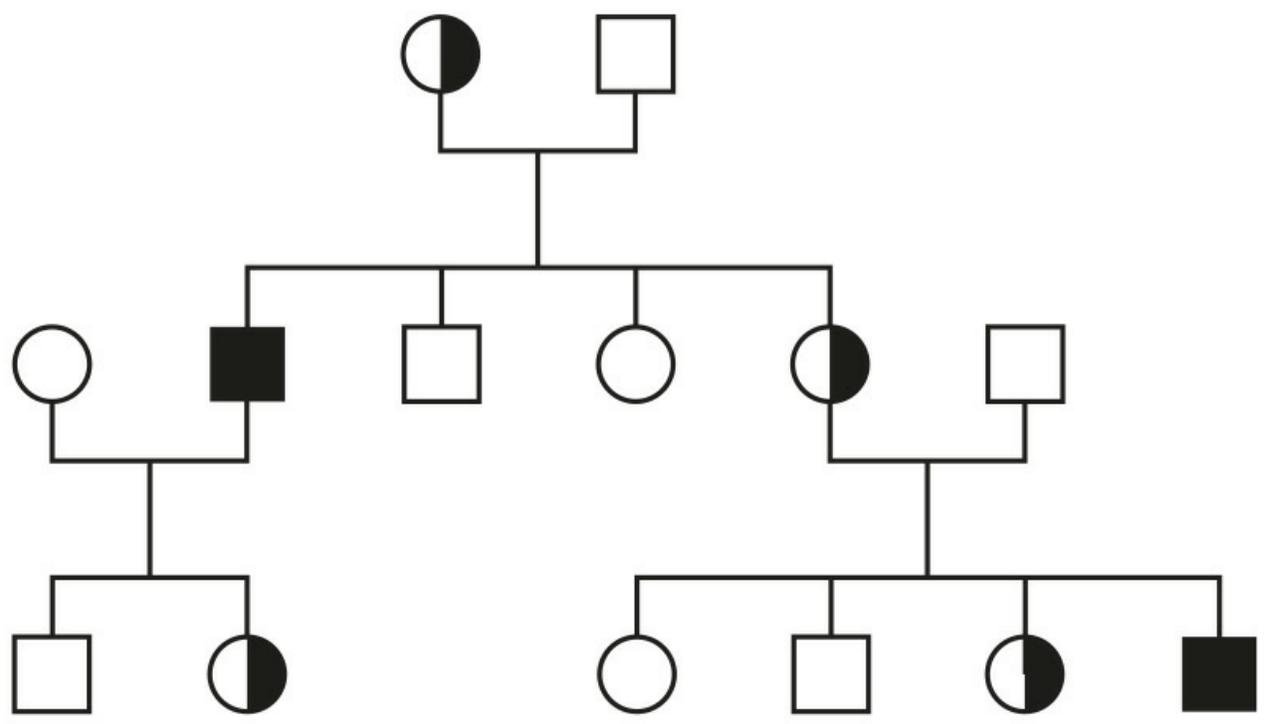


FIGURA 43.6 ■ Padrões de herança em famílias. A herança de (A) é uma condição dominante, (B) uma condição recessiva e (C) uma condição recessiva ligada ao X. Os quadrados representam os homens e os círculos representam as mulheres. Os símbolos em branco representam indivíduos normais, enquanto os símbolos preenchidos totalmente de preto referem-se aos indivíduos afetados e os símbolos em branco e preto representam os portadores.

Quando ambos os alelos são expressos em um heterozigoto, cada um produzindo seu fenótipo de forma independente, a herança é dita codominante. Este tipo de herança é observado mais claramente quando os fenótipos são determinados por meio de exames imunológicos ou bioquímicos – por exemplo, em exames de determinação de grupos sanguíneos e na análise do polimorfismo do tamanho de fragmentos de restrição (RFLP) e, mais recentemente, no crescente campo da farmacogenética (ver adiante), onde é possível distinguir ambos os alelos em cada locus.

Das doenças hereditárias reconhecidas atualmente, a esmagadora maioria é devida a problemas no DNA nuclear e é autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao sexo. No entanto, sabe-se agora que algumas doenças estão associadas à pequena quantidade de DNA que está presente nas mitocôndrias. Estas doenças são maternas herdadas, já que as mitocôndrias do óvulo fertilizado são de origem materna.

A frequência relativa de uma doença hereditária varia marcadamente entre as populações: por exemplo, a fibrose cística e a deficiência de α_1 -antitripsina estão associadas principalmente aos europeus do Norte, enquanto doenças que envolvem os eritrócitos (talassemia, anemia falciforme e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase) são encontradas principalmente em pessoas do Mediterrâneo e de origem oriental ou africana. A doença de Tay-Sachs é encontrada principalmente em judeus Ashkenazi. Em algumas populações, a prevalência de uma doença hereditária deve-se a um “efeito fundador” como, por exemplo, a porfiria variegata em sul-africanos que pode ser atribuída a um único casal que emigrou da Holanda na década de 1680. Doenças autossômicas recessivas que estão particularmente distribuídas em grandes populações podem representar um polimorfismo equilibrado no qual a desvantagem para os homozigotos é contrabalanceada pelo maior número de heterozigotos. Com algumas doenças eritrocitárias (p. ex., HbS da anemia falciforme), o polimorfismo equilibrado é claramente uma resposta ao meio ambiente e, neste caso, a heterozigosidade confere resistência à malária causada por *Plasmodium falciparum*.

Em uma grande população, as frequências relativas de diferentes alelos tendem a permanecer constantes e uma fórmula matemática simples permite o cálculo da frequência dos diferentes genótipos. Se dois alelos, A e a, ocorrerem em um determinado locus e suas frequências forem p e q , respectivamente, então:

$$p + q = 1$$

(como um ou outro alelo deve estar presente, a soma de suas frequências deve ser 1)

Pode-se demonstrar que os genótipos AA, Aa e aa têm frequências p^2 , $2pq$ e q^2 , respectivamente (Lei de Hardy-Weinberg). O uso desta lei permite realizar um cálculo simples de frequências de portadores de caracteres autossômicos. Por exemplo, se a frequência de homozigotos (q^2) para a fibrose cística for de cerca de 1 em 2.500, então q é $1/50$, p é $1 - q$ ou $49/50$ (~ 1) e a frequência de heterozigotos ($2pq$) é de cerca de $1/25$.

A variabilidade da expressão das doenças genéticas

Vários fatores determinam a associação das doenças genéticas aos sintomas de natureza e gravidades variáveis.

Frequentemente, assume-se ingenuamente que todas as mutações de um determinado gene terão consequências idênticas para o organismo; porém, isto está longe de ser verdade. Diferentes mutações em um dado gene provavelmente originarão diferentes fenótipos, assim como um fenótipo em particular pode ser o resultado de muitas mutações diferentes no mesmo gene ou mesmo em genes diferentes. Já que muitas mutações diferentes que têm efeitos deletérios em um determinado gene estão presentes na maioria das populações, não é nenhuma surpresa que uma análise molecular frequentemente revele que indivíduos descritos como homozigotos são, de fato, heterozigotos compostos, isto é, eles são afetados por dois diferentes alelos deletérios.

Como o gene da hemoglobina tem sido investigado em detalhes, ele oferece uma boa ilustração da complexidade das doenças genéticas. Várias centenas de hemoglobinas anormais já foram identificadas. A maioria tem substituições de aminoácidos decorrentes de alterações em uma única base e as consequências variam da ausência completa da proteína até hemoglobinas variantes com funções indistinguíveis da proteína normal (Cap. 29). À medida que outros genes são estudados, combinações complexas de mutações de todos os tipos imagináveis com diferentes consequências estão sendo descobertas. Com a introdução do rastreamento de fenilcetonúria (PKU), logo se tornou evidente que a doença é heterogênea. Tem-se demonstrado que, em PKU, a heterogeneidade fenotípica está relacionada ao nível de atividade de fenilalanina hidroxilase expressa em cada paciente, que, por sua vez, é determinada, na PKU clássica, por mutações específicas que estão presentes nos dois alelos do gene da fenilalanina hidroxilase (PAH). No entanto, nem todos os casos de hiperfenilalaninemia neonatal são devidos à deficiência de PAH. A hiperfenilalaninemia benigna surge de uma imaturidade hepática transitória e não leva à doença. Duas causas raras de PKU são deficiências nas enzimas diidropteridina redutase e diidropteridina sintetase que causam PKU com fenótipo grave. A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), doença recessiva ligada ao X,

que pode afetar até 500 milhões de pessoas em todo o mundo, também provou ser extremamente heterogênea tanto fenotipicamente quanto molecularmente. Algumas variantes parecem não ter consequências clínicas, enquanto, no outro extremo, defeitos graves na G6PD causam anemia hemolítica não esferocítica hereditária (Cap. 27). Defeitos intermediários estão associados à anemia hemolítica apenas na presença de fatores precipitantes (p. ex., infecção, ingestão de favas ou certos medicamentos). Análises da proteína já mostraram a existência de cerca de 400 variantes de G6PD e um número semelhante de mutações têm sido descritos, mas muitas destas variantes parecem não causar doenças. Muitas das mutações que causam a doença mais grave estão agrupadas perto da extremidade carboxila terminal da enzima na região putativa de ligação do NADP.

Um nível adicional de heterogeneidade em doenças genéticas resulta dos diferentes graus de penetrância e expressividade. A penetrância é o quanto uma mutação causa a doença. Assim, em algumas doenças, a presença do gene mutante é causadora da doença em alguns indivíduos, mas não em outros, o que demonstra uma penetrância variável. Em doenças totalmente penetrantes, a presença da mutação conduz sempre ao surgimento do fenótipo da doença. Por exemplo, a mutação C282Y (Cys282Tyr) no gene *HFE* (causando substituição do resíduo de cisteína na posição 282 por tirosina na proteína da hemocromatose humana) causa hemocromatose em alguns indivíduos, mas resulta em um fenótipo completamente normal em outros. A expressividade é um aspecto ligeiramente diferente do efeito de um gene e significa a presença de fenótipos variáveis resultantes de uma mesma mutação. A expressividade pode estar relacionada à idade ou ser determinada pelo meio ambiente (como, p. ex., drogas como os barbitúricos que precipitam ataques de porfíria aguda intermitente). Um exemplo de uma doença que demonstra expressividade variável é a síndrome de Waardenburg, onde a síndrome “total” inclui várias características fenotípicas (como olhos com cores diferentes, topete branco ou surdez), mas onde, em uma única família afetada, indivíduos diferentes podem ter apenas uma característica e que nem sempre é a mesma dentro desta família. Expressividade e penetrância variáveis tendem a ser características de condições dominantes e não de condições recessivas.

Outro aspecto da herança, conhecido como *imprinting*, pode ajudar a explicar processos como a penetrância e expressividade variáveis. Ao contrário das premissas da genética clássica, parece agora que a expressão de alguns genes depende de sua origem materna ou paterna. O mecanismo molecular de *imprinting*, que ocorre provavelmente na meiose, envolve metilação do DNA, o que “marca” certos genes e garante que eles sejam preferencialmente expressos na próxima geração. Se um dado gene estiver marcado na linhagem materna, ele continuará desta forma através das filhas da mulher, mas não através de seus filhos, embora ambos possam ser afetados. O inverso é verdadeiro para genes paternos marcados que serão transmitidos através dos seus filhos, mas não através de suas filhas. Consequentemente, se um gene marcado pelo processo de *imprinting* tiver uma deleção, a próxima geração não expressará o produto gênico, mesmo na presença de um gene normal no cromossomo oposto já que ele estará “desligado”.

As síndromes de Prader-Willi e Angelman são bons exemplos de doenças que surgem devido a anormalidades na região que possui genes marcados (cromossomo 15 na região 15q12). A síndrome de Prader-Willi, cujas características incluem hipotonia e hiperfagia, é produzida pela deleção dos alelos paternos em 15q12. A síndrome de Angelman, que está associada a movimentos atáxicos e convulsões, também está associada à deleção do 15q12 mas, neste caso, do alelo materno. Em alguns casos da síndrome de Prader-Willi, em vez de eliminação dos alelos paternos, ocorre a perda do cromossomo paterno juntamente com isodissomia materna (duas cópias do mesmo alelo materno) ou heterodissomia (uma cópia de cada alelo materno). Há vários mecanismos possíveis através dos quais dois alelos podem ser herdados a partir de um dos pais. As trissomias, por exemplo, geralmente resultam em aborto espontâneo; porém, caso ocorra perda de um cromossomo, há uma chance em três de que as células resultantes tenham um complemento cromossômico normal, mas com um par de cromossomos uniparental. Surge, então, a possibilidade interessante de que uma doença recessiva pode ser herdada somente a partir de um progenitor portador. Esta forma invulgar de herança tem sido demonstrada em alguns pacientes com fibrose cística, mas ainda não está claro com qual frequência isto ocorre nesta ou em outras doenças.

TÉCNICAS DE ANÁLISE GENÉTICA

Detecção de sequências específicas de DNA

A análise de DNA é fortemente dependente da disponibilidade de técnicas para identificar as sequências nucleotídicas específicas. Felizmente, a função do DNA resultou na evolução de proteínas capazes de reconhecer sequências específicas de DNA e é inerente à estrutura do DNA que uma fita deva reconhecer e se ligar (hibridizar) especificamente a sua fita complementar. A maioria das técnicas utilizadas atualmente na tecnologia do DNA explora uma ou outra destas propriedades.

Utilização de proteínas que reconhecem sequências de DNA: endonucleases de restrição

Sem as enzimas de restrição, a execução da maior parte das análises em biologia molecular realizada nos últimos 30 anos não teria sido possível. Estas enzimas são amplamente encontradas em bactérias: mais de 3.000 foram reconhecidas até o

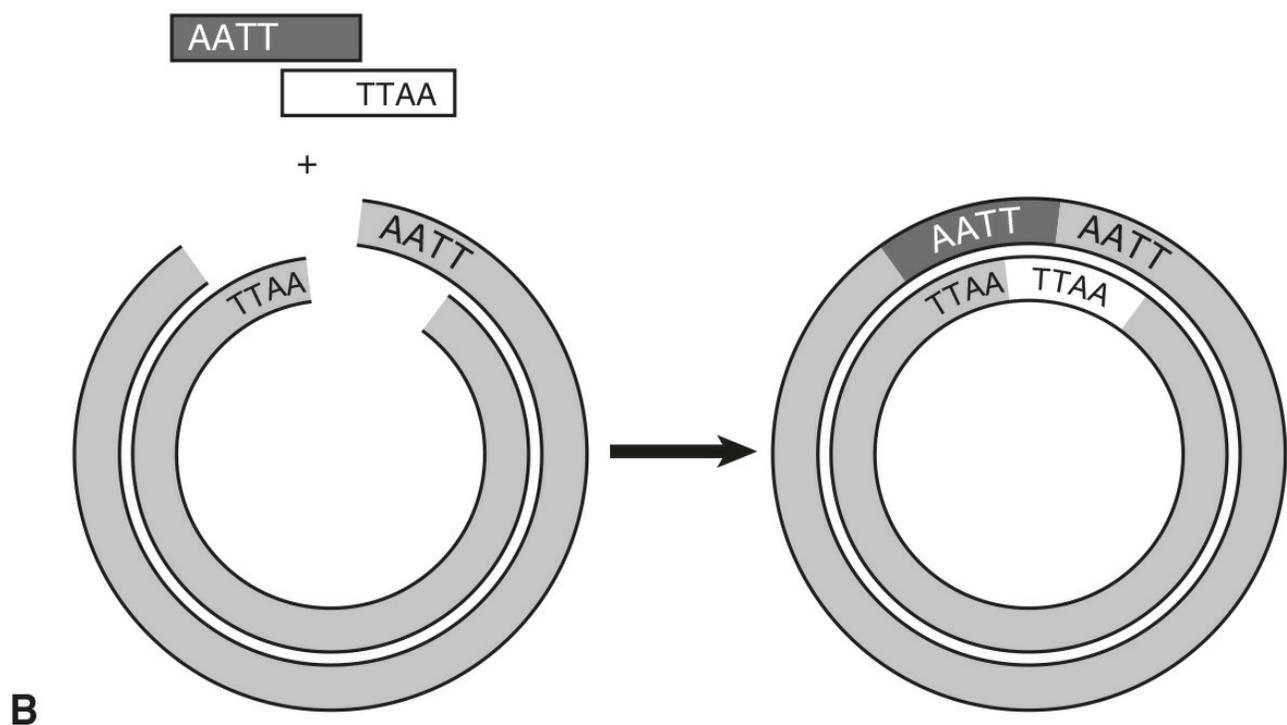
momento, das quais cerca de 600 estão disponíveis para uso comercial/analítico. Os nomes destas enzimas derivam das espécies de bactérias nas quais elas foram descobertas (p. ex., *EcoRI* de *Escherichia coli*). Estas enzimas provavelmente cumprem uma função defensiva nas bactérias clivando moléculas de DNA exógeno. A utilidade destas enzimas deriva do fato de que elas não clivam o DNA ao acaso, mas elas reconhecem e cortam sequências nucleotídicas específicas. As enzimas de restrição mais comumente utilizadas reconhecem sequências de 4 a 6 nucleotídeos que têm um eixo duplo de simetria e, por esta razão, são chamados de palíndromos (i.e., a sequência é a mesma na fita complementar) (Fig. 43.7A). A digestão do DNA por uma enzima particular gera fragmentos reproduzíveis cujo tamanho depende da frequência de ocorrência do sítio de reconhecimento da enzima. Em média, um sítio de 4 pb ocorre a cada 256 pb e um sítio de 6 pb ocorre a cada 4.096 pb. Enquanto algumas enzimas (p. ex., *HaeIII*) cortam de tal forma o DNA que “extremidades cegas” são produzidas, outras (p. ex., *EcoRI*) cortam assimetricamente de forma que “extremidades coesivas” são produzidas. Essas extremidades coesivas são extremamente úteis para a recombinação de fragmentos para produzir DNA recombinante (Fig. 43.7B).

Algumas enzimas de restrição e suas seqüências alvos

Microrganismo	Enzima	Seqüência
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	<i>Bam</i> HI	<pre> .. G↑G A T C C C C T A G G .. </pre>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Eco</i> RI	<pre> .. G↑A A T T C C T T A A G .. </pre>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Eco</i> RV	<pre> .. G A T↑A T C C T A T A G .. </pre>
<i>Haemophilus aegyptius</i>	<i>Hae</i> III	<pre> .. G G↑C C C C G G .. </pre>
<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	<i>Hind</i> III	<pre> .. A↑A G C T T T T C G A A .. </pre>
<i>Providencia stuarti</i>	<i>Pst</i> I	<pre> .. G T G C A↑G G A C G T C .. </pre>

A

Uso de extremidades coesivas para a produção de DNA recombinante



B

FIGURA 43.7 ■ Enzimas de restrição e recombinação. (A) As setas indicam como as seqüências de DNA específicas são clivadas pelas enzimas de

restrição. (B) As extremidades coesivas produzidas pelas enzimas de restrição podem ser usadas para a hibridização de sequências de DNA que podem, então, ser unidas por uma ligase para formar uma molécula de DNA recombinante.

Além de permitir a clivagem reprodutível do DNA a um tamanho manipulável, as enzimas de restrição também são ferramentas valiosas para analisar a diversidade molecular e identificar a individualidade de sequências de DNA. As diferenças nas sequências de DNA entre os indivíduos podem criar ou destruir sítios de enzimas de restrição (i.e., há polimorfismo de sítios de restrição). Assim, a distância entre os sítios de restrição é frequentemente diferente entre os indivíduos e entre as fitas maternas e paternas de DNA. O padrão de sítios de restrição pode, portanto, fornecer uma “assinatura” para cada fita individual de DNA. As diferentes populações de fragmentos de DNA produzidos na digestão por uma enzima são conhecidas como polimorfismos de tamanho de fragmentos de restrição ou RFLPs.

Recentemente, as enzimas de restrição também são utilizadas na preparação de DNA genômico para as diversas técnicas empregadas no sequenciamento de “nova geração”.

Hibridização: sondas e reação em cadeia de polimerase (PCR)

Uma sonda é uma sequência de DNA (ou RNA) que é marcada a fim de identificar sequências de bases complementares por hibridização molecular. As duas fitas de DNA podem ser dissociadas (“desnaturadas”) de várias maneiras como, por exemplo, por aquecimento ou adição de um álcali. A desnaturação para um dado fragmento de DNA ocorre em uma determinada temperatura e a temperatura à qual 50% do dúplice é dissociado é conhecida como T_m . Quando a temperatura é reduzida até um pouco abaixo da T_m , as pontes de hidrogênio começam a ser refeitas entre as bases complementares, um processo conhecido como anelamento ou renaturação. Se a sonda e o DNA alvo forem misturados antes de renaturação, a sonda pode ser usada para “encontrar” a sua sequência complementar. As condições sob as quais ocorre o processo de renaturação (em especial a concentração de sal e a temperatura) determinam o grau de restringência da hibridização.

As sondas podem ser usadas para detectar suas sequências complementares tradicionalmente após a separação eletroforética dos fragmentos de DNA (ou RNA). A digestão do DNA genômico com uma enzima de restrição que produz aproximadamente um milhão de fragmentos de diferentes tamanhos e a separação eletroforética destes fragmentos têm a grande vantagem de permitir a determinação simples do tamanho dos fragmentos detectados pelas sondas. A técnica clássica de *Southern blotting* envolve a transferência de bandas de DNA separadas eletroforicamente para uma membrana de nitrocelulose ou de náilon. Sequências de DNA complementares são então detectadas por hibridização com sondas marcadas. A técnica foi criada pelo Dr. (mais tarde Professor) E. M. Southern. Subsequentemente, os termos *Northern* e *Western blotting* foram utilizados para os processos nos quais RNA ou proteínas, respectivamente, são transferidos.

No passado, todas as análises de DNA precisavam de alguma técnica de visualização dos produtos da reação e, com a sonda de hibridização, isso envolve a marcação da sonda de alguma forma. A marcação com ^{32}P radioativo, embora ainda em uso em protocolos de transferência, foi substituída pela utilização de corantes fluorescentes, particularmente para o sequenciamento de DNA, um sistema que permitiu o desenvolvimento de analisadores de DNA grandes e de alto rendimento, assim como técnicas como a PCR em tempo real. No entanto, algumas das tecnologias utilizadas em sistemas de sequenciamento de “nova geração” não precisam nem de géis nem de corantes, como será discutido adiante. Alguns dos sistemas mais recentes geram um sinal elétrico quando ocorre a hibridização da sonda ao alvo, o que pode, eventualmente, conduzir ao desenvolvimento de sistemas portáteis.

As sondas, geralmente de alguns milhares de bases, podem ser extraídas de sequências de DNA genômico ou podem ser produzidas através da síntese de DNA complementar (cDNA) a uma espécie de mRNA. O último procedimento utiliza a enzima transcriptase reversa que transmite a informação genética na direção “inversa”, isto é, do RNA para o DNA. As sequências genômicas e de cDNA são diferentes, principalmente em relação à ausência de íntrons no cDNA. A tolerância de sondas para bases não complementares depende do seu tamanho e da restringência da hibridização. Sondas formadas por oligonucleotídeos mais curtos são frequentemente mais úteis para a identificação direta de mutações pontuais já que as condições para que a hibridização ocorra apenas quando houver complementaridade completa entre a sonda e alvo podem ser selecionadas. Como a hibridização de uma proporção relativamente menor de bases na sonda é necessária, as sondas de DNA genômico ou de cDNA maiores geralmente reconhecem sequências de DNA correspondentes de diferentes indivíduos em uma população ou mesmo genes diferentes, mas relacionados.

A clonagem, procedimento no qual a sequência de interesse é multiplicada em bactérias como a *E. coli* depois de sua inserção no genoma bacteriano usando vírus bacteriófagos, tem sido largamente substituída como um método de produção de sondas pela criação de sequências de oligonucleotídeos sintéticos, embora a clonagem como uma técnica ainda seja empregada em áreas de pesquisa.

Sem dúvida, o uso mais comum dos oligonucleotídeos sintéticos é como “iniciadores” da reação em cadeia de polimerase (PCR). Após sua introdução em 1985, a PCR substituiu muitas das técnicas mais tediosas da biologia molecular e abriu

completamente novas possibilidades. A PCR é essencialmente um meio de clonagem de DNA sem a necessidade de vetores ou de bactérias que utiliza a enzima DNA polimerase para copiar DNA. Para isto, a enzima necessita de dois *primers* (oligonucleotídeos iniciadores) que são complementares às sequências que flanqueiam a região de interesse no DNA alvo, sendo um oligonucleotídeo em cada fita (Fig. 43.8). Programas de computador – sejam instalados localmente ou na internet – estão disponíveis para desenhar os *primers* (geralmente 20 ou mais bases) com o objetivo de selecionar sequências mais adequadas à PCR e para maximizar a especificidade através da garantia de que a sequência complementar seja praticamente única no genoma. A sequência alvo é amplificada exponencialmente por ciclos repetidos de cópia enzimática. No primeiro ciclo, o DNA de fita dupla é desnaturado por aquecimento entre 92°C e 96°C durante 5 minutos e, depois, resfriado a temperaturas (geralmente) entre 55°C e 60°C, de modo que os *primers* possam hibridizar com as suas sequências complementares no DNA alvo. Para maximizar a especificidade, utiliza-se a maior temperatura possível de renaturação para minimizar a extensão dos *primers* ligados de forma inespecífica. O processo de extensão dos *primers* pela DNA polimerase com a utilização de nucleotídeos adicionados e o DNA alvo como molde é então iniciado. A utilização de uma DNA polimerase termoestável capaz de suportar os ciclos de aquecimento evita a necessidade de adição de enzima fresca em cada ciclo e permite a ocorrência do processo de extensão a uma temperatura elevada (72°C). Após a desnaturação térmica, os *primers* excedentes podem, em seguida, hibridizar-se ao recém-sintetizado DNA assim como com as fitas do DNA original e o processo é repetido. Em 30 ciclos, a sequência original é amplificada mais de um milhão de vezes. Originalmente, a única enzima disponível para a PCR era a obtida de *Thermus aquaticus* (*Taq* polimerase), mas outras agora foram identificadas e desenvolvidas, tornando possível a amplificação de longos trechos do DNA genômico.

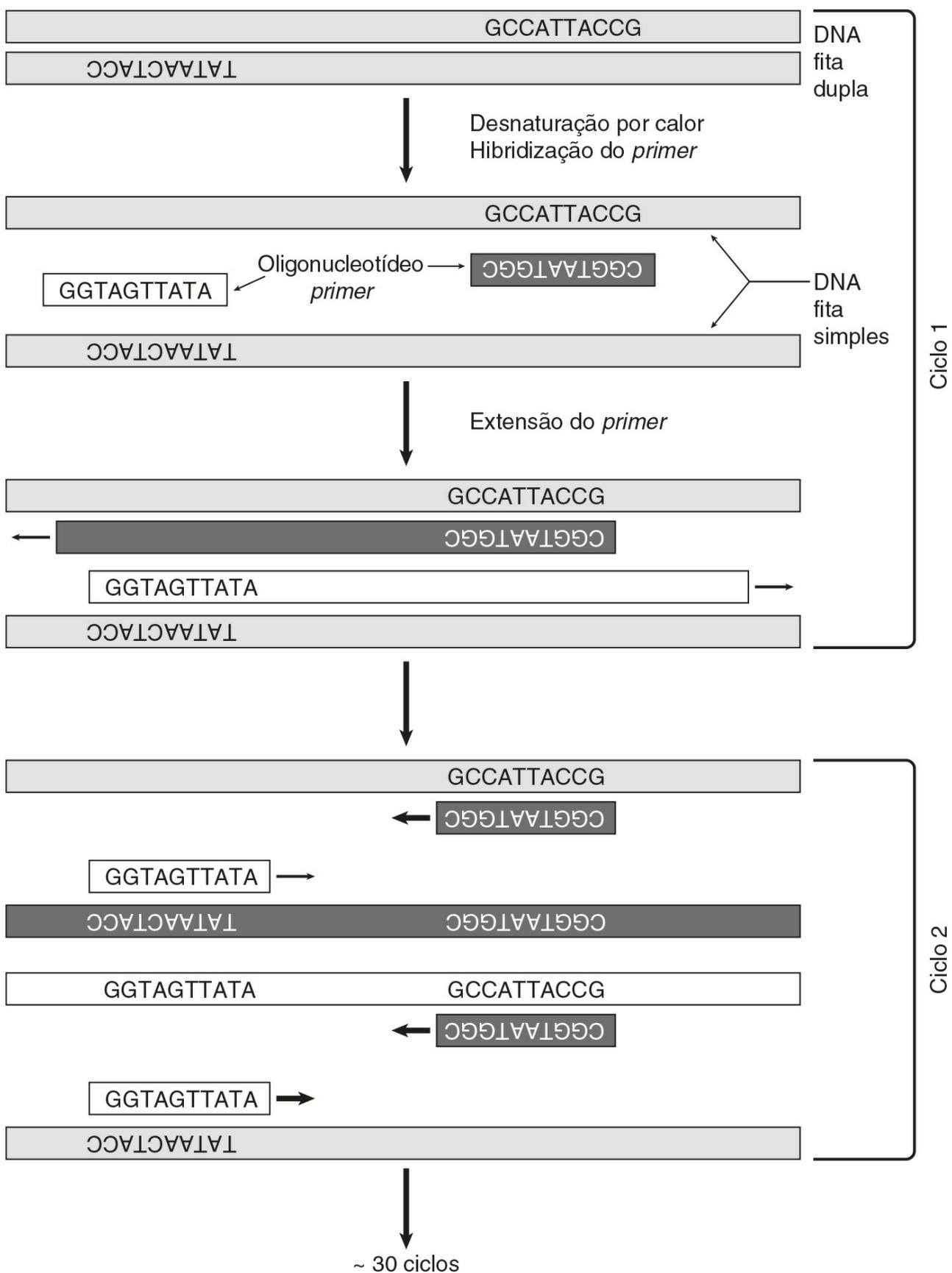


FIGURA 43.8 ■ Reação em cadeia da polimerase. Após desnaturação do DNA, os *primers* se hibridizam às sequências complementares. Durante o primeiro ciclo, uma DNA polimerase termoestável (geralmente Taq) inicia a síntese de duas novas fitas. Após um novo ciclo de desnaturação, os *primers* se hibridizam ao DNA sintetizado e às sequências originais e quatro novas fitas são sintetizadas (ciclo 2). Com um aumento exponencial do número de fitas de DNA, após cerca de 30 ciclos, a sequência terá sido amplificada cerca de um milhão de vezes.

Um controle restrito das condições, como, por exemplo, as concentrações de magnésio e de nucleotídeos na mistura da reação, têm sido geralmente necessárias para manter a especificidade de uma PCR, embora as condições que maximizam a fidelidade da DNA polimerase possam reduzir a eficiência da PCR. Quando esta manipulação é necessária, ela é predominantemente dependente das sequências envolvidas, especialmente as dos *primers*. No entanto, a capacidade para

amplificar trechos longos de DNA implica a seleção de *primers* adequados às condições exigidas permitindo, assim, a utilização de misturas principais universais e a maior padronização dos ensaios de PCR. A PCR é tão sensível que é utilizada para amplificar DNA de uma única célula e pode ser utilizada com amostras obtidas de materiais tão diversos como múmias antigas, fósseis, folículos pilosos, embriões pré-implantação e amostras patológicas fixadas. A grande quantidade de DNA amplificado produzida por PCR, que pode ser detectada utilizando uma variedade de marcações visuais, eliminou a necessidade de radiomarcagem. A extrema sensibilidade da técnica também é a fonte de uma das suas desvantagens – a contaminação por DNA estranho (p. ex., do operador) pode criar confusão e, portanto, é necessário tomar precauções restritas para evitar artefatos.

Os marcadores fluorescentes não isotópicos são amplamente utilizados na técnica de PCR em tempo real. Há várias versões desta técnica, mas o princípio básico é que a PCR é seguida, em tempo real, através do monitoramento dos sinais produzidos pelas sondas marcadas com corante que se ligam aos produtos que se acumulam. Várias modificações na técnica permitem que a PCR em tempo real seja usada para a quantificação de uma sequência alvo (daí o seu outro nome, qPCR), determinação da dosagem (o número de cópias de um gene em uma célula) e duplicação de genes e detecção de mutações. A análise quantitativa está cada vez mais importante como uma ferramenta para microbiologistas na determinação da, por exemplo, carga viral em amostras provenientes de pacientes que sofrem de doenças como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Sem ser confundida com a PCR em tempo real, a RT-PCR utiliza RNA purificado como ponto inicial e utiliza a enzima transcriptase reversa para produzir cDNA que pode, então, ser amplificado utilizando PCR convencional. A RT-PCR é usada para verificar a expressão de um ou mais genes de interesse. Potencialmente, este ensaio permite investigar tanto o efeito de quaisquer variantes em um gene no seu produto proteico quanto as possíveis consequências fenotípicas.

Detecção de mutações

A busca de mutações que causam doenças envolve tanto a detecção de uma mutação conhecida identificada anteriormente quanto a análise do gene para procurar uma mutação desconhecida. Em amostras clínicas, o processo geralmente começa com as mutações conhecidas e procede para as mutações desconhecidas caso nenhuma mutação conhecida seja encontrada. Há atualmente uma variedade de métodos disponíveis para a detecção de mutações que podem ser basicamente divididas em dois tipos: técnicas manuais que permitem a identificação simultânea de algumas mutações e técnicas automatizadas que permitem a identificação simultânea de múltiplas mutações. Os princípios básicos dos métodos manuais formam frequentemente a base dos mais automatizados e é por esta razão que muitas das técnicas manuais são descritas aqui, já que elas demonstram os princípios da análise e as propriedades do DNA que são exploradas. Porém, é importante saber que na maioria dos grandes laboratórios de genética estas técnicas manuais foram em grande parte substituídas por técnicas automatizadas.

Detectando mutações conhecidas

Os princípios de várias técnicas manuais para detectar mutações conhecidas estão mostrados na [Fig. 43.9](#). A técnica do oligonucleotídeo alelo-específico (ASO) utiliza sondas de oligonucleotídeos sintéticos (cerca de 19 resíduos) – uma que é complementar ao normal e outra para o alelo mutante com o sítio de mutação no meio da região complementar ([Fig. 43.9A](#)). Em condições adequadas de hibridização, os oligonucleotídeos se ligam apenas quando houver complementaridade completa. Esta técnica foi usada pela primeira vez para a detecção do alelo β^s do gene da β -globina que é responsável pela anemia falciforme. Embora a técnica do ASO possa ser realizada diretamente com DNA genômico, ela é mais facilmente realizada após a prévia amplificação da região de interesse utilizando PCR. Se uma mutação (ou a sequência normal correspondente) estiver presente em algum sítio de restrição, um teste para detectar a presença ou ausência deste sítio com a utilização de endonucleases de restrição que reconhecem o sítio em questão pode ser utilizado para analisar os genótipos ([Fig. 43.9B](#)). Esta técnica também foi usada pela primeira vez para a detecção do alelo β^s . Mais uma vez, a amplificação inicial por PCR simplifica o procedimento.

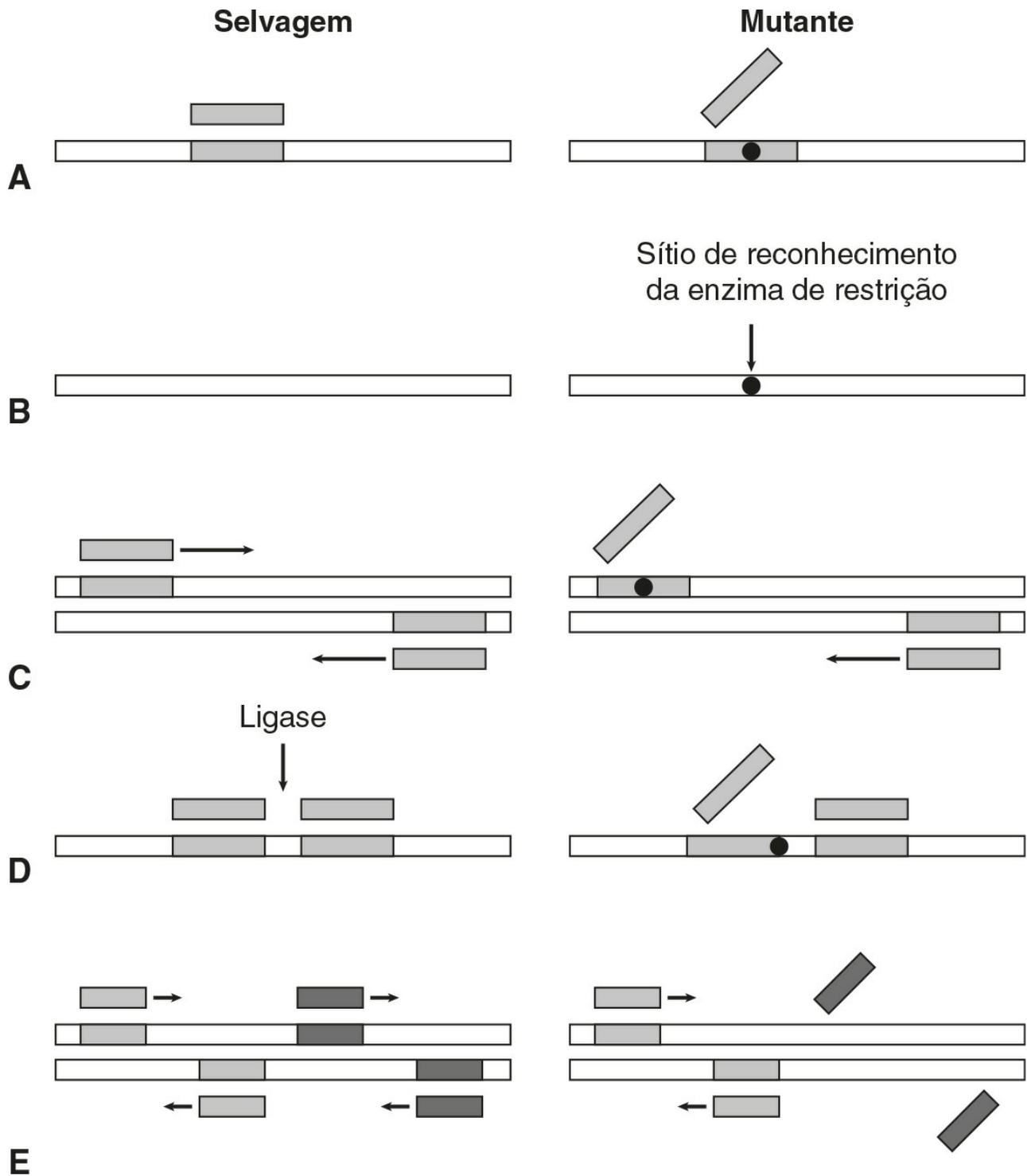


FIGURA 43.9 ■ Algumas técnicas para a detecção de mutações conhecidas. **(A)** Oligonucleotídeos alelo-específicos. Um oligonucleotídeo sintético complementar à sequência normal liga-se ao DNA selvagem, mas não ao mutante (enquanto um oligonucleotídeo complementar à sequência mutada liga-se ao DNA mutante, mas não ao DNA selvagem). **(B)** Reconhecimento do alelo por endonuclease de restrição. A mutação pode criar um sítio de reconhecimento para uma enzima de restrição que está ausente na sequência selvagem. Consequentemente, digestão com a enzima clivaria o DNA mutante em dois fragmentos, mas não teria nenhum efeito no DNA selvagem (de modo semelhante, uma mutação pode destruir um sítio de reconhecimento para uma enzima de restrição de modo que o DNA selvagem é clivado, mas não o mutante). **(C)** Sistema de mutação refratária à amplificação (ARMS). Os *primers*, um dos quais se estende pelo sítio da mutação, são concebidos para uma reação de PCR. *Primers* complementares à sequência selvagem amplificam o DNA normal, mas não o DNA mutante (para confirmação, um segundo conjunto de *primers* que são complementares à sequência mutada é também concebido de modo que uma reação positiva é obtida com DNA mutante). **(D)** Detecção de alelo mediado pela ligase. Os oligonucleotídeos que flanqueiam o sítio de mutação são unidos por uma ligase somente se eles forem complementares à sequência de DNA. Um dos oligonucleotídeos corresponde a uma região constante, enquanto o outro é complementar ao DNA selvagem ou ao DNA mutante. **(E)** PCR multiplex para a detecção de deleções. As reações de PCR simultâneas para a amplificação de duas ou mais sequências detectam quaisquer deleções que removem sítios de reconhecimento para os *primers* de PCR.

Outro método para a identificação de mutações pontuais explora a especificidade dos *primers* utilizados na PCR: o sistema de mutação refratária à amplificação (ARMS) (Fig. 43.9C), também conhecido como amplificação alelo-específica, baseia-se na observação de que oligonucleotídeos que não são exatamente complementares à sequência do DNA alvo frequentemente não funcionam como iniciadores em PCR. O método utiliza dois *primers* diretos, um que é complementar à sequência normal e

um que é complementar à sequência mutante, em combinação com um *primer* reverso em comum. Em outra técnica – detecção de alelo mediada por ligase (Fig 43.9D) – utiliza-se DNA ligase para acoplar os dois oligonucleotídeos no sítio de mutação. Se um dos pares de nucleotídeos corresponder ou à sequência normal ou à sequência mutante, a ligase só ligará os dois oligonucleotídeos se houver uma complementaridade perfeita entre os oligonucleotídeos e o DNA alvo, o que é geralmente amplificado por PCR.

Devido à heterogeneidade das doenças genéticas, um dos maiores obstáculos para a aplicação da análise de DNA é a detecção simultânea de múltiplas mutações. Já que é possível realizar vários ensaios de PCR simultaneamente (“PCR multiplex”, Fig. 43.9E), vários dos sistemas para a detecção de mutações podem ser adaptados para identificar mais do que uma mutação em um único ensaio. Alternativamente, um método de ASO reverso (no qual os oligonucleotídeos são imobilizados e o material em teste é usado como sonda) permite a detecção simultânea de vários alelos. Tal princípio é subjacente a uma das formas da técnica de microarranjo de DNA ou *chip* de DNA, sistemas de análise de DNA. Há basicamente duas formas de microarranjo. No primeiro, amostras de DNA alvo são imobilizadas no *chip* e são então examinadas utilizando sondas marcadas. A técnica exige grande precisão na localização das sequências de amostras no *chip* e isto é feito através de sistemas robóticos. A segunda forma é um método de hibridização reversa em que o processo de produção de *chips* é altamente complexo com a síntese de milhares de diferentes sequências oligonucleotídicas *in situ* em lamínulas de vidro ou de silício; estas são as sondas. O DNA alvo é amplificado em uma reação que o marca com fluoróforo e depois ele é hibridizado às sondas imobilizadas. O marcador ligado é detectado usando um digitalizador a laser, sendo as hibridizações perfeitas entre a amostra e a sonda aquelas com sinais mais fortes, e os sinais detectados são analisados através de programas de análise de imagem digital. O segundo método pode ser mais apropriado para a análise clínica, mas a complexidade de produção significa que os *chips* tendem a ser produzidos por fabricantes especializados. No momento, a instrumentação e os próprios *chips* permanecem caros, mas, como acontece com todos os avanços na análise molecular, os custos tendem a cair à medida que a tecnologia se torna mais amplamente utilizada.

Em algumas doenças hereditárias, o gene responsável é particularmente propenso a deleções, alterações no número de cópias ou duplicações. O rastreamento de deleções nestes genes pode ser efetivamente realizado através de amplificação simultânea de várias regiões do DNA por PCR multiplex. As sequências ausentes ou de menor peso molecular podem ser detectadas simplesmente por separação eletroforética das sequências amplificadas, embora atualmente haja métodos mais precisos como, por exemplo, a amplificação multiplex de sondas dependente de ligação (MLPA) (Distrofia muscular, p. 891).

Métodos de rastreamento

Para detectar mutações quando o sítio exato da mutação em um determinado indivíduo é desconhecido, foram desenvolvidos métodos de rastreamento de mutações (Fig. 43.10). A sequência a ser rastreada (p. ex., um éxon completo em um gene) é geralmente primeiro amplificada por PCR. Uma das várias técnicas que são capazes de detectar a presença de diferenças de uma única base na sequência pode então ser utilizada. Na detecção por clivagem de bases não pareadas (Fig. 43.10A), a hibridização das sequências mutante e normal do DNA produz um heterodúplex e técnicas químicas ou enzimáticas são utilizadas para clivar as fitas no sítio onde os pares de bases não estão pareados. A análise do tamanho dos fragmentos produzidos então permite a localização das mutações na sequência. A eletroforese em gel com gradiente de desnaturação e a eletroforese em gel com gradiente de temperatura são métodos que aproveitam a súbita diminuição na mobilidade eletroforética de uma molécula de DNA dupla fita quando esta começa a se dissociar (Fig. 43.10B). Uma molécula homodúplex (i.e., um dúplice de fitas complementares) começará a se dissociar e a diminuir sua mobilidade em um ponto característico em um gradiente desnaturante ou de temperatura. Se o DNA normal desnaturado for renaturado na presença do DNA mutante, moléculas heterodúplex serão formadas com uma base despareada nas fitas quase complementares que começarão a sofrer o processo de desnaturação mais cedo de modo a alterar o perfil da eletroforese. A técnica de polimorfismo conformacional de fita simples (SSCP) baseia-se no fato de que sequências de DNA de fita simples enovelam-se em conformações específicas (Fig. 43.10C), de modo que as sequências normal e mutante de DNA podem ser separadas por eletroforese em gel de acrilamida. Todas essas técnicas essencialmente manuais são ainda usadas e permanecem válidas, mas, com o aumento dos volumes de trabalho e a necessidade de resultados rápidos, elas também estão cada vez mais sendo substituídas por métodos automatizados usando grandes plataformas analíticas. A eletroforese capilar sensível à conformação (CSCE) e a cromatografia líquida de alta eficiência em condição desnaturante (DHPLC) utilizam os princípios da formação do heterodúplex com a detecção baseada nas diferentes mobilidades produzidas por alterações conformacionais. A eletroforese capilar sensível à conformação utiliza detecção por fluorescência para averiguar a presença de mutações em uma sequência de DNA enquanto a DHPLC utiliza tempos de retenção alterados em um sistema de HPLC.

Selvagem

Mutante

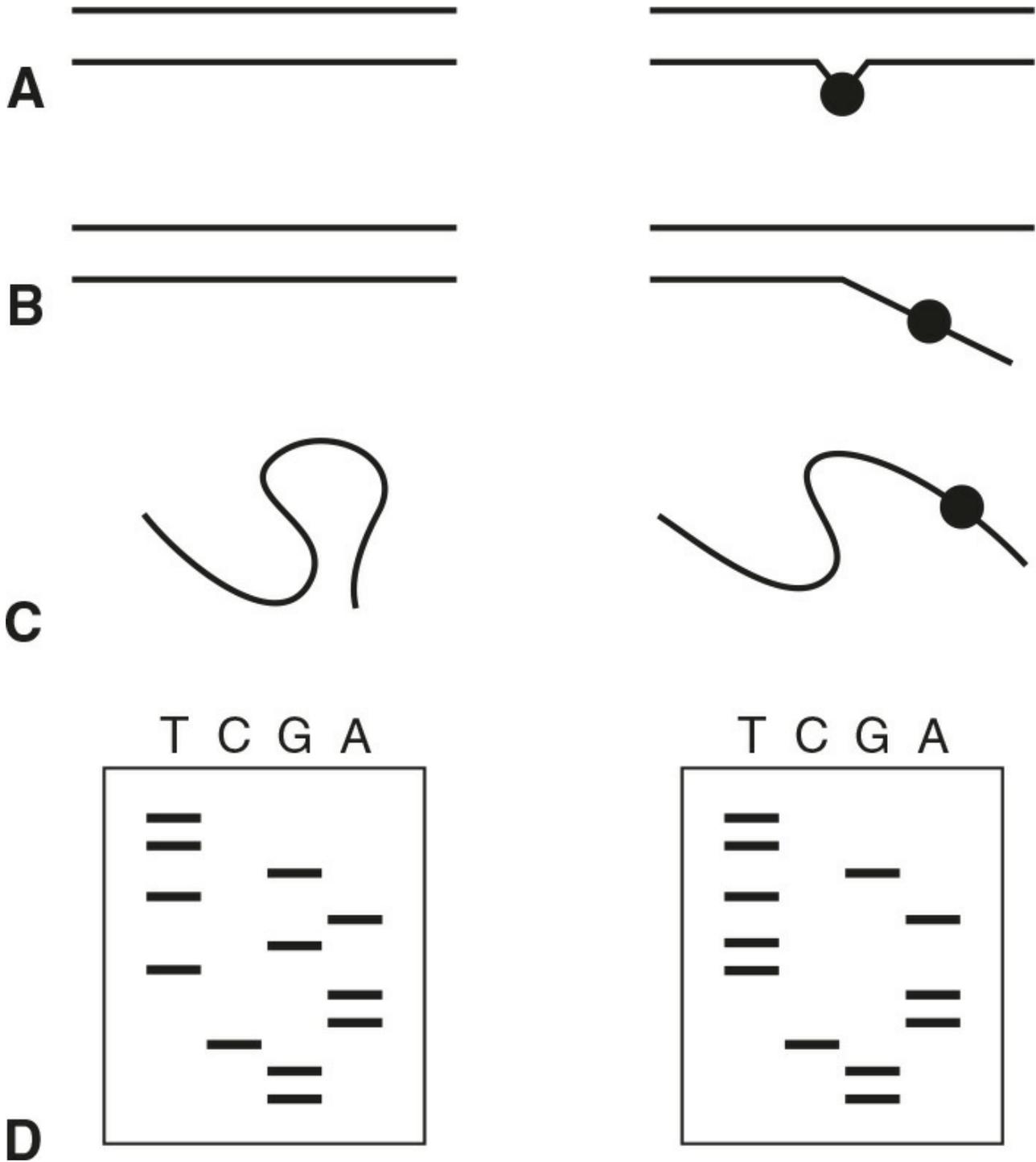


FIGURA 43.10 ■ Detecção de mutações desconhecidas. **(A)** Detecção por clivagem de bases não pareadas. Se um heterodúplex é formado entre o DNA selvagem e o DNA mutante, as bases não pareadas nos sítios de mutação são suscetíveis à modificação química e a subsequente clivagem. **(B)** Eletroforese com gradiente de desnaturação ou temperatura. Como o DNA migra através de um gel com um gradiente de temperatura ou desnaturante, a taxa de migração muda repentinamente quando as fitas começam a se separar. A presença de uma mutação altera o ponto em que este evento ocorre. **(C)** Polimorfismo conformacional de fita simples. As moléculas de DNA fita simples formam estruturas tridimensionais determinadas por suas sequências de modo que, em géis não desnaturantes, a mobilidade é determinada tanto pela sequência quanto pelo comprimento. A presença de uma mutação pode alterar a estrutura tridimensional formada e, conseqüentemente, a mobilidade. **(D)** Sequenciamento de DNA (método de didesoxi de Sanger). Géis de sequenciamento são lidos a partir do menor fragmento. Assim, a sequência selvagem é GGCAATGATGTT e a sequência mutante é GGCAATTATGTT.

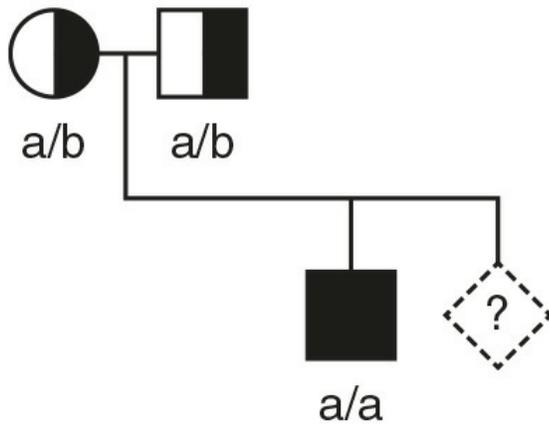
Se uma das técnicas anteriores revelarem a presença de uma mutação, utiliza-se o sequenciamento de DNA para identificar ou confirmar a mutação exata. Duas técnicas de sequenciamento foram introduzidas em 1977, uma por Sanger e outra por Maxam e Gilbert. Ambas as técnicas compartilham o mesmo princípio que é a geração de uma série de moléculas de DNA fita simples, cada uma com uma base adicional em relação à outra. Estas moléculas podem ser separadas por eletroforese para

gerar uma “escada” a partir da qual a sequência pode ser lida. O método do didesoxi ou do terminador de cadeia de Sanger (Fig. 43.10D) utiliza DNA polimerase para sintetizar uma cópia complementar ao DNA alvo a partir de um *primer* hibridizado próximo à região de interesse. A enzima pode incorporar didesoxinucleosídeos, mas o alongamento da fita termina imediatamente porque estes nucleosídeos análogos não possuem um grupo 3'-hidroxila. A síntese de DNA é realizada em quatro misturas separadas de incubação, cada uma contendo os quatro tipos de desoxinucleosídeos trifosfato (um dos quais é marcado), além de uma baixa concentração de apenas um dos quatro didesoxinucleosídeos análogos. Após o término da incubação, uma população de moléculas de DNA marcadas de diferentes comprimentos terá sido produzida. Todas as moléculas terão a mesma extremidade 5', mas variarão em comprimento e na base na extremidade 3' (p. ex., todos terminando em A, caso seja usada didesoxi ATP). Originalmente, era necessário clonar um fragmento de DNA antes da realização do sequenciamento, mas atualmente o sequenciamento usa produtos de PCR obtidos a partir de qualquer DNA genômico ou cDNA. O uso de marcação radioativa (^{32}P) seguido de eletroforese em gel de poliacrilamida (PAGE) e autorradiografia foi substituído por analisadores de DNA que utilizam quatro corantes diferentes para os quatro nucleosídeos diferentes e geram automaticamente saídas com as leituras das sequências. A disponibilidade destes instrumentos, além de programas de computadores para detecção de mutações e variantes, torna o sequenciamento mais atraente para a detecção de mutações e alguns laboratórios utilizam analisadores e sequenciadores automatizados de DNA como seu sistema principal de detecção de mutações para alguns genes.

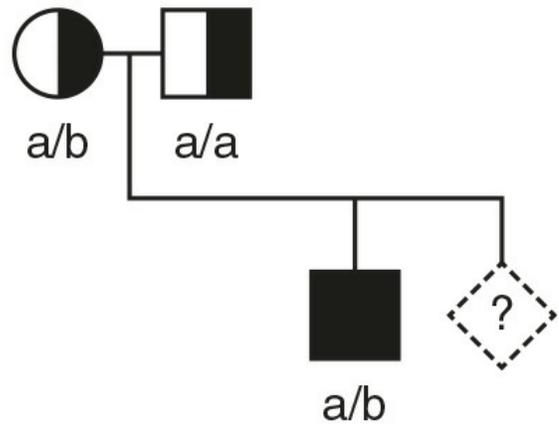
Rastreamento de genes mutantes

Quando o gene que causa uma doença ainda não foi identificado ou não é possível identificar a mutação exata causadora do distúrbio, é possível prever, através do rastreamento do gene, se um indivíduo é afetado, caso esteja disponível um marcador ligado à doença. Como os métodos de rastreamento de genes descritos anteriormente não são sempre 100% sensíveis, tais métodos ainda podem ser úteis para identificar os indivíduos afetados, mesmo que um gene causador da doença já tenha sido identificado e clonado. Para ser útil, um marcador deve apresentar um grau de polimorfismo, de modo que é possível distinguir entre alelos associados aos genes normal e mutante. Assim, para um marcador ser informativo, um indivíduo que é heterozigoto para o locus da doença deve também ser heterozigoto para o marcador. Para as análises genéticas, também é necessário obter informações sobre a fase, isto é, é necessário determinar qual alelo está ligado à mutação em um indivíduo que é heterozigoto. Algumas das situações que podem ocorrer com uma doença recessiva estão ilustrados na Figura 43.11. A família 1 é totalmente informativa e o gene causador da doença está associado ao alelo a, de modo que o feto poderia ser afetado somente se ele também fosse homozigoto para o alelo a. Na família 2, a análise é informativa somente para a mãe (na qual o gene mutante está ligado ao alelo b) de modo que existe uma probabilidade de 50% de que o feto não seja afetado e 50% de chance de que o feto tenha 50% de risco. Na família 3, a análise é completamente não informativa, uma vez que ambos os pais são homozigotos para o marcador. Na família 4, um marcador com maior polimorfismo é usado e é inteiramente informativo.

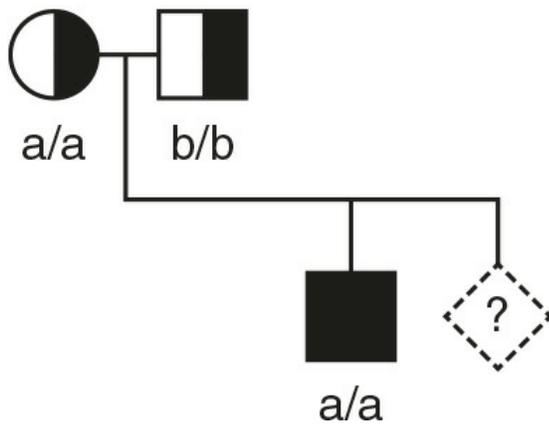
Família 1



Família 2



Família 3



Família 4

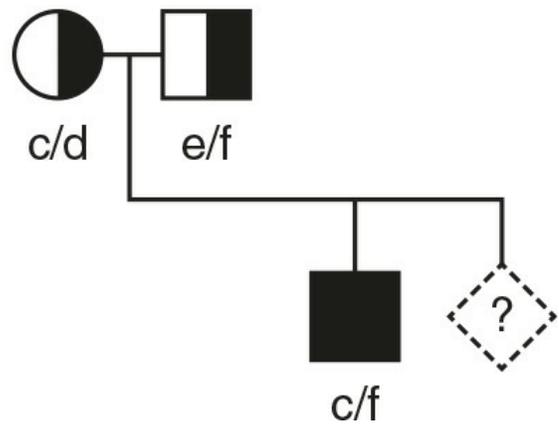


FIGURA 43.11 ■ Análise de ligação para uma condição recessiva. A ligação dos alelos a, b, c, d, e e f é mostrada em quatro famílias. Os símbolos em preto e branco representam heterozigotos para a condição. Os símbolos em preto referem-se aos indivíduos afetados e as formas pontilhadas referem-se a um feto para quem se solicita o diagnóstico.

Frequentemente um marcador polimórfico pode ser encontrado no gene de interesse. Mas se for utilizado um marcador ligado fora do gene, existe uma maior possibilidade de erros como resultado do processo de *crossing-over*. Mesmo com marcadores intragênicos em grandes genes como o gene da distrofina, existe uma forte possibilidade de ocorrência de cruzamento entre um marcador e um sítio de mutação. Da mesma forma, pode haver um certo grau de incerteza sobre a possibilidade de um membro afetado de uma árvore genealógica carregar uma nova mutação causadora da doença; novamente, isto pode ser particularmente verdade nos casos de distrofia muscular. O risco de diagnóstico incorreto pode ser minimizado através da utilização de múltiplos marcadores, mas o diagnóstico ainda será mesmo assim baseado na estimativa de probabilidade. Outras desvantagens dos estudos de ligação são custo, tempo e necessidade de testar outros membros da família e, portanto, estes estudos são realizados principalmente em laboratórios especializados. Os desenvolvimentos de plataformas de sequenciamento de “nova geração” descritos adiante podem introduzir grandes melhorias na identificação e no rastreamento de mutações patogênicas em doenças e árvores genealógicas.

Há vários tipos de marcadores polimórficos que são adequados para o rastreamento da herança de determinados alelos nas famílias. Os polimorfismos em sítios de restrição (Fig. 43.12A) têm sido amplamente utilizados para a análise de ligação, tanto para a identificação dos genes causadores de doenças quanto para a análise genética em famílias. Ao longo do genoma humano, cerca de uma base em 1.000 é polimórfica e cerca de uma em cada seis alterações aleatórias de base cria ou elimina um sítio de restrição. A maioria destes polimorfismos são irrelevantes ao organismo, mas a sua detecção com enzimas de restrição tem proporcionado o que era, até recentemente, a técnica mais importante para os estudos de mapeamento e de ligação genética. Os *polimorfismos* de tamanho de fragmentos de restrição (RFLPs) podem ser identificados por digestão do DNA genômico com enzimas de restrição e utilização subsequente de uma sonda para identificar os fragmentos separados por eletroforese ou por amplificação por PCR da região em torno do sítio de restrição seguido por digestão por enzimas de

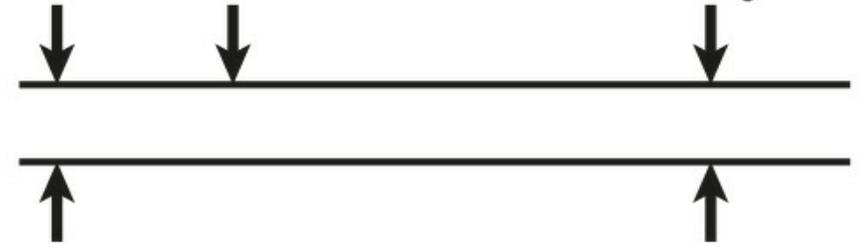
restrição e visualização direta de fragmentos após eletroforese. Uma limitação da análise de RFLP é o polimorfismo máximo em qualquer sítio individual – não pode haver mais do que 50% de polimorfismo (i.e., presença ou ausência do sítio) – e estratégias que utilizam um número relativamente pequeno de SNPs estão sendo substituídas.

Hoje em dia, porém, os SNPs podem ser analisados em larga escala como consequência do Projeto Genoma Humano e da produção de um denso mapa de SNPs do genoma. Este conhecimento, combinado ao desenvolvimento da tecnologia de microarranjo de DNA, implica a possibilidade de obtenção de *chips* de SNPs catalogados em grandes bancos de dados de SNPs; a utilização de um grande número de SNPs torna esses *chips* mais informativos.

A descoberta de sequências hipervariáveis no DNA, que consistem em um número variável de repetições em tandem (VNTRs) com polimorfismo considerável no número de repetições, encontrou um amplo campo de aplicação. Estas sequências, chamadas de minissatélites, consistem em sequências oligonucleotídicas curtas (10-60 pares de bases) repetidas de 20 a 100 vezes de modo que sua amplificação por PCR (ou excisão da região com uma enzima de restrição) produz fragmentos que variam consideravelmente de tamanho em diferentes indivíduos (Fig. 43.12B). O alto grau de heterozigiosidade faz com que esses *loci* VNTR sejam particularmente informativos e, como eles são herdados de uma forma mendeliana simples, eles podem ser usados da mesma forma que os RFLPs. A detecção destas sequências repetitivas pode ser utilizada, por exemplo, para determinar zigiosidade em gêmeos.

Mais recentemente, foram identificadas sequências repetitivas semelhantes com cerca de 10 a 60 cópias de unidades que consistem em 1 a 4 bases (repetições curtas em tandem ou “microsatélites”) (Fig. 43.12C). Ao contrário dos minissatélites que são frequentemente localizados próximos às extremidades dos cromossomos, os microsatélites são distribuídos de forma mais uniforme. Um dos microsatélites mais comuns, a repetição (CA) n (onde n é aproximadamente 15-30), ocorre em média a cada 30.000 bases. Os polimorfismos de comprimento destas sequências podem ser detectados por amplificação por PCR e podem ser usados para rastrear genes mutantes em famílias. As repetições dinucleotídicas formadas por AC podem separar-se em duas bandas na eletroforese porque as fitas com estas repetições migram mais rápido do que as repetições formadas por TG. Como bandas mais fracas provavelmente geradas durante a amplificação também podem aparecer, há vantagens na utilização de microsatélites com repetições tri e tetranucleotídicas que são menos suscetíveis a estes problemas, embora repetições tetranucleotídicas ocorram consideravelmente com menor frequência no genoma.

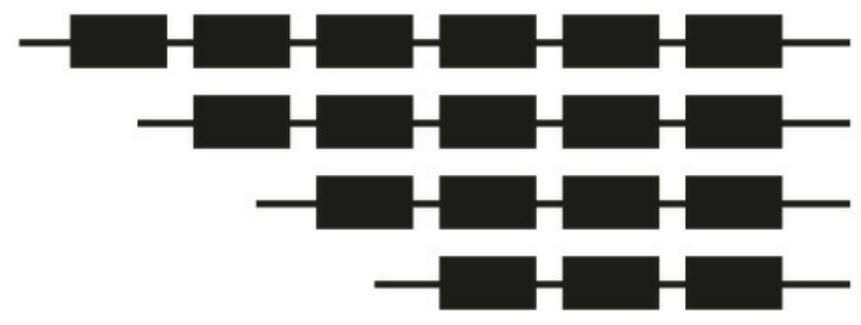
A Polimorfismo no sítio de restrição



Alelo

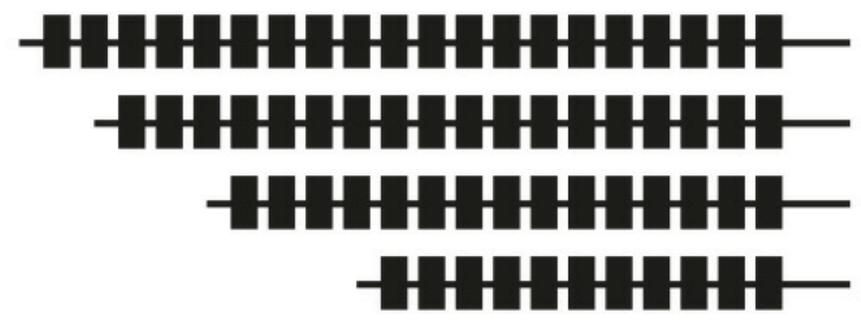
a
b

B Polimorfismo de minissatélite



c
d
e
f

C Polimorfismo de microssatélite



g
h
i
j

Eletroforese:

a b c d e f g h i j

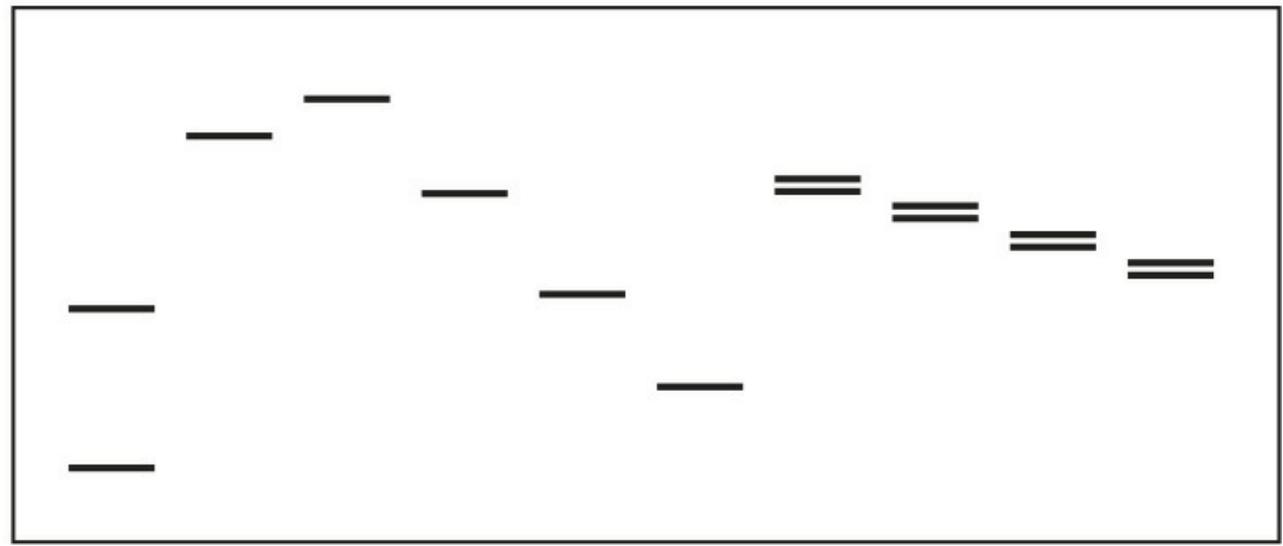


FIGURA 43.12 ■ Marcadores polimórficos utilizados para estudos de ligação. (A) Os alelos a e b são produzidos por um polimorfismo no sítio de restrição; (B) c, d, e, f, por polimorfismo no número de repetições em um minissatélite; (C) g, h, i e j, por polimorfismo no número de repetições em um microsatélite. Eletroforese de a produz dois pequenos fragmentos após digestão, enquanto b não é clivado e permanece como um fragmento grande. A eletroforese de alelos c-j detecta diferentes tamanhos de mini e microsatélites, mas o último pode ser complicado pela separação das duas fitas de DNA (ver texto).

Usando uma sonda multilocus capaz de hibridizar aos sítios VNTR em diversos *loci* nos cromossomos sob condições de baixa restringência, a digestão com enzimas de restrição gera um perfil característico para cada indivíduo. A utilização da técnica de “DNA fingerprinting” está sendo popularizada em estudos forenses (p. ex., eliminação ou identificação de suspeitos de crimes utilizando amostras de sangue ou sêmen) e para provar ou refutar relações familiares em processos cíveis (p. ex., confirmação de maternidade ou paternidade).

A análise destas sequências repetitivas pode agora ser executada de forma muito mais direta através da determinação do tamanho do fragmento por eletroforese capilar, uma técnica com uma exatidão superior à eletroforese tradicional baseada em gel.

Sequenciamento de nova geração

Um dos desafios em genética clínica é a busca de mutações patogênicas nas duas seguintes situações: quando vários genes podem estar relacionados a uma doença ou a um grupo de doenças, como, por exemplo, as neuropatias periféricas e o fenótipo clínico não necessariamente aponta nenhum gene como candidato ou quando uma grande árvore genealógica tem que ser explorada para a detecção de potenciais mutações causadoras da doença de interesse em decorrência da não identificação de mutações em nenhum indivíduo. Nos métodos tradicionais, somente um gene ou um locus seria examinado de cada vez. Seria, no entanto, potencialmente mais útil se todos os prováveis candidatos fossem rastreados em todos os membros da árvore genealógica em uma única corrida de sequenciamento. As novas tecnologias de alto rendimento coletivamente chamadas de sequenciamento de “nova geração” (ou “massivamente paralelo” ou “profundo”) podem muito bem ser a resposta a este problema diagnóstico. Várias plataformas diferentes foram desenvolvidas com diferentes tecnologias de sequenciamento, mas todo os sistemas empregam aproximadamente as mesmas etapas essenciais.

Etapa 1. O DNA genômico é fragmentado com a utilização de enzimas de restrição.

Etapa 2. Os fragmentos são enriquecidos nas regiões de interesse.

Etapa 3. Todos os fragmentos são sequenciados em paralelo.

Etapa 4. Os resultados são alinhados com uma sequência de referência para procurar variantes (que nesta fase podem ocorrer aos milhares).

Etapa 5. Etapa bioinformática em que se realiza a comparação destas variantes aos polimorfismos ou SNPs presentes em bancos de dados (nesta etapa o número de variantes pode cair para centenas).

Etapa 6. *Variant calling*, processo que determina se a variação encontrada entre a sequência gerada e a de referência não é artefato; esta etapa serve para determinar se as variantes detectadas são provavelmente patogênicas ou não.

Outra característica comum a estas novas plataformas é que nenhuma delas usa o sequenciamento pelo tradicional método de Sanger usando dNTPs. Algumas das técnicas são:

- pirossequenciamento: usa luciferase para gerar luz quando cada um dos nucleotídeos individuais é adicionado ao novo DNA; as reações ocorrem dentro de gotículas de água suspensas em óleo (PCR em emulsão)
- uso de terminadores reversíveis: cada molécula de DNA é amplificada como um clone e nucleotídeos fluorescentemente marcados permitem a identificação de cada nucleotídeo, já que ele é adicionado antes da remoção dos corantes antes do próximo ciclo
- sequenciamento por ligação: oligonucleotídeos marcados de sequências conhecidas são renaturados e ligados aos clones de DNA amplificado imobilizado em esferas ou lamínulas de vidro
- sequenciamento por semicondutor de íons: a incorporação terminal dos nucleotídeos usa a química do sequenciamento tradicional, mas a detecção dos nucleotídeos incorporados é realizada através da utilização de sensor iônico supersensível que é, essencialmente, uma forma de peagâmetro que detecta os íons de hidrogênio liberados quando cada base é adicionada; cada ciclo (tendo apenas alguns segundos) utiliza um nucleotídeo diferente, mas em regiões homopoliméricas da sequência todos os nucleotídeos do mesmo tipo serão incorporados no mesmo ciclo gerando um sinal proporcionalmente maior.

Mesmo nos poucos anos desde a última edição deste livro, tanto os tempos de corrida quanto os custos por leitura decresceram consideravelmente, assim como o tamanho dos instrumentos, e os equipamentos mais recentes podem ser considerados definitivamente como equipamentos de bancada. Mas porque estas novas técnicas não podem substituir automaticamente todas as outras atualmente em uso? Com o tempo, elas podem chegar a este ponto, mas, no momento, a

capacidade de sequenciar um genoma ou exoma completo não é necessária para a detecção de mutações patogênicas comuns nas doenças bem caracterizadas que tendem a se beneficiar de uma abordagem mais específica.

APLICAÇÕES DA ANÁLISE DE DNA

A aplicação clínica da análise de DNA tem crescido enormemente desde a primeira edição deste livro e isto é demonstrado pelo aumento, em número e tamanho, dos departamentos de genética molecular e clínica em nossos hospitais.

Diagnóstico de casos índices

A própria natureza da doença hereditária, com suas implicações para as famílias dos indivíduos afetados, significa que a maioria dos exames moleculares ocorre agora em laboratórios especializados em genética. Estes laboratórios trabalham em estreita colaboração com os geneticistas clínicos e conselheiros genéticos. Conseqüentemente, qualquer laboratório de bioquímica clínica que realize exames moleculares deve estar consciente das conseqüências de um diagnóstico positivo. No entanto, o diagnóstico de erros inatos do metabolismo (p. ex., distúrbios de metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos) vem sendo realizado, por muitos anos, em laboratórios de bioquímica, e o diagnóstico inicial de uma doença hereditária ainda é geralmente baseado na história clínica, em sinais físicos e em exames laboratoriais não genéticos. A confirmação do diagnóstico pode então frequentemente ser obtida através de um ensaio enzimático específico ou estudo de proteínas, mas tais ensaios frequentemente requerem a utilização de culturas de células com todos os problemas envolvidos neste processo. Conseqüentemente, em um número cada vez maior de doenças, o exame de DNA é agora usado para o diagnóstico de casos índices. Estes casos são geralmente doenças em (a) que deleções parciais ou completas de gene(s), que são relativamente fáceis de serem detectados, são frequentes (como na distrofia muscular) ou (b) a proteína defeituosa ainda não foi caracterizada ou é difícil de ser diretamente analisada pelos métodos disponíveis (como acontece com a fibrose cística). Uma outra vantagem potencial dos exames de DNA para o diagnóstico de casos índices é que os genes mutantes estão normalmente presentes em todas as células nucleadas, de modo que, em doenças nas quais a expressão do gene limita-se a órgãos tais como o fígado ou rim, se pode evitar a realização de biópsia.

No uso da análise de DNA para o diagnóstico em casos índices, é importante que existam dados exatos e confiáveis sobre a relação entre genótipo e fenótipo.

Diagnóstico pré-natal

A análise de DNA fetal, geralmente realizada após a interrupção seletiva de uma gravidez afetada, pode ser utilizada para determinar a presença de doença genética grave ou potencialmente fatal. Este tipo de análise é provavelmente realizado quando os pais já têm uma criança afetada, quando eles forem identificados como portadores ou quando um deles é afetado por uma doença dominante.

Embora amostra de sangue fetal possa ser utilizada para detectar muitas doenças hereditárias – particularmente aquelas que afetam proteínas eritrocitárias ou plasmáticas – a análise de DNA pode ser realizada sem coleta de amostras de tecido do feto. Nos primeiros diagnósticos pré-natais de doenças genéticas, utilizavam-se células do líquido amniótico obtidas por amniocentese entre as semanas 16 e 18 de idade gestacional. No entanto, agora é mais comum o uso de biópsia de vilo corial (CVS) realizada entre as semanas 8 e 10 (Cap. 22). Os potenciais problemas com o diagnóstico pré-natal são a contaminação com DNA materno – especialmente quando se realizam estudos de ligação – e a incerteza relativa da paternidade. A análise de mini ou microsátélites pode ajudar a evitar ambos os problemas. Quando o diagnóstico se refere a uma doença recessiva ligada ao X, se o sexo feminino do feto tiver sido detectado por análises citogenéticas ou algum outro exame molecular específico para identificar o cromossomo Y, pode ser necessária a realização de exames adicionais já que o feto será, no máximo, um portador e isto pode ser determinado assim que a criança nascer.

A utilização de PCR permite que seja possível estudar células individuais e, conseqüentemente, é possível examinar embriões fertilizados e fazer a implantação somente daqueles não afetados por uma doença particular. Este procedimento é realizado com sucesso em pais que são ambos heterozigotos para fibrose cística. As implicações deste processo são consideráveis, até porque muitos pais acham que o aborto seletivo é um meio inaceitável de evitar crianças afetadas. No Reino Unido, o uso destas técnicas em fertilização *in vitro* (FIV) é controlado por lei e é supervisionado pelo *Human Fertilisation and Embryology Authority*.

Um avanço recente tem sido a capacidade de detectar DNA fetal livre no sangue da mãe, fazendo com que seja possível verificar se o feto carrega alguma doença hereditária sem a necessidade de exames invasivos. Este tipo de teste tem riscos, principalmente em relação ao risco de contaminação com DNA da própria mãe. No entanto, quando o feto é do sexo masculino, a procura de marcadores localizados no cromossomo Y em si supera este problema. A utilização de proporções de

metilação de DNA para separar o DNA fetal do materno também já foi descrita para este fim. A utilização de DNA fetal desta forma ainda está em seus estágios iniciais e é atualmente usada principalmente para a determinação do sexo fetal; porém, a análise do DNA fetal está sendo considerada como uma alternativa de rastreamento para detecção precoce de síndrome de Down.

Rastreamento

A palavra “rastreamento” é usada de várias maneiras na medicina e, na seção sobre detecção de mutações descrita anteriormente, foi utilizada no contexto da análise de um gene inteiro para encontrar mutações em pacientes com um diagnóstico clínico de uma doença genética. Nesta seção, o termo é utilizado no contexto de exames realizados em indivíduos saudáveis ou pré-sintomáticos para a evidência molecular da doença.

Rastreamento de indivíduos

O rastreamento pode ser direcionado aos indivíduos de famílias com histórias familiares de uma doença (alto risco) e pode envolver o rastreamento de indivíduos pré-sintomáticos ou portadores (heterozigoto). Este rastreamento é geralmente aplicado para determinar os riscos de desenvolvimento de uma forma específica de câncer, por exemplo, como no rastreamento de câncer da mama. Para mulheres com vários parentes próximos com a doença, há um programa de rastreamento específico baseado na análise de DNA. Embora o câncer de mama familiar represente uma pequena parcela dos casos da doença, o rastreamento de indivíduos em alto risco é eficaz e envolve a análise de toda a extensão dos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*.

Rastreamento populacional

O rastreamento populacional envolve a disponibilização a todos, e de forma equitativa, de exames de detecção para determinadas doenças ou condições. Exemplos de tais programas incluem o rastreamento pré-natal de síndrome de Down e os rastreamentos de câncer cervical e de mama em mulheres (não são os mesmos exames direcionados descritos anteriormente). Atualmente, não há nenhum programa de rastreamento populacional que use a análise de DNA como estratégia primária de diagnóstico, embora haja propostas para utilizar a detecção de DNA fetal no plasma materno para o rastreamento de síndrome de Down, como mencionado anteriormente.

Os critérios que devem ser atendidos por um programa de rastreamento de sucesso – e que mudaram pouco nas décadas recentes – são os mesmos, independentemente do tipo de análise utilizada, isto é, análises químicas tradicionais ou técnicas de DNA (ou, ainda, exames de imagem ou citológicos). Todos os programas de rastreamento possuem muitos problemas éticos e organizacionais, mas nenhum deles é peculiar à técnica analítica empregada. A importância da educação e da prestação de serviços de aconselhamento para o sucesso de um programa de rastreamento têm sido repetidamente enfatizada, mas deve-se considerar também a obtenção de um consentimento informado, a confiabilidade dos métodos (i.e., o número de falsos-positivos e falsos-negativos), a prevalência da doença na população e a existência de uma vantagem claramente reconhecida para o diagnóstico pré-sintomático (p. ex., a possibilidade de evitar fatores precipitantes no meio ambiente). No Reino Unido, este rastreamento tem sido supervisionado desde 1996 pelo *National Screening Committee*, que também aconselha o governo sobre questões relevantes.

O rastreamento de recém-nascidos para detectar indivíduos afetados com fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito tem sido amplamente realizado há alguns anos por meio de exames bioquímicos convencionais em sangue obtido através do teste do pezinho nas duas primeiras semanas de vida. Este esquema foi estendido e agora realiza-se também exame para detecção de fibrose cística (próxima seção), hemoglobinopatias e deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD). Embora os exames diagnósticos baseados em DNA também possam ser realizados com amostras de sangue, o programa ainda usa exames bioquímicos tradicionais no rastreamento. Exames de DNA podem ser usados para acompanhamento de resultados positivos, mas atualmente ele ainda é empregado principalmente para identificar mutação(ões) presente(s) na criança em vez de confirmação do diagnóstico.

No presente momento, não há planos para a utilização de exames de DNA no rastreamento primário em recém-nascidos. Há várias razões pelas quais isto ainda não é adequado. Em muitas doenças genéticas, pode haver um grande número de mutações que produzem os mesmos efeitos bioquímicos (ou hematológicos). Da mesma forma, nem todas as mutações e variações de um gene serão patogênicas. Além disto, algumas mutações mostram penetrância ou expressividade variável e, portanto, a análise do gene inteiro, por exemplo, por sequenciamento, pode criar problemas por causa da identificação de lactentes com mutações genéticas, mas que não necessariamente desenvolverão a doença para a qual elas estão sendo rastreadas. Atualmente, ainda é mais eficiente realizar o rastreamento por meio de exames dos produtos gênicos. Porém, como os microarranjos de DNA tornaram-se mais acessíveis e mais baratos, o rastreamento molecular pode se tornar mais popular, desde que haja dados precisos sobre as correlações entre genótipo e fenótipo.

Farmacogenética

A farmacogenética aborda a identificação de variações genéticas que afetam a resposta aos fármacos de um indivíduo. Inicialmente, o termo foi usado em relação às variações das enzimas metabolizadoras de fármacos mas, agora, este termo foi expandido de forma a incluir polimorfismos em genes que codificam receptores e transportadores de fármacos e canais iônicos. A farmacogenômica, por outro lado, refere-se à aplicação (geralmente comercial) das tecnologias genômicas no desenvolvimento de fármacos e terapias. Os dois termos são geralmente utilizados como sinônimos e há opiniões divergentes quanto à possibilidade ou não de aceitá-los como termos intercambiáveis. No entanto, mesmo que as diferenças possam parecer semânticas, em geral, os estudos farmacogenômicos em protocolos de descoberta de fármacos visam principalmente à identificação de alvos apropriados para os fármacos e abordam múltiplos genes e fenótipos, enquanto a farmacogenética visa à identificação de variantes em genes individuais com o propósito de personalizar a dosagem do fármaco e, portanto, reduzir suas reações adversas. Estas reações adversas são responsáveis pelos altos índices de morbidade e mortalidade terapêutica em todo o mundo a cada ano com um custo associado aos serviços de saúde na ordem de milhões de dólares a cada ano. Os métodos bioquímicos de identificação de metabolizadores lentos (veja adiante) são geralmente complicados e exigentes e utilizam proporções metabólicas que medem as concentrações relativas do fármaco não metabolizado e seus metabólitos no sangue e na urina.

O termo “farmacogenética”, cunhado por Vogel em 1959, foi originalmente revelado ao público por Kalow na descrição da variação na resposta ao relaxante muscular suxametônio observada em pacientes com deficiência de colinesterase sérica (butirilcolinesterase). Outro efeito farmacogenético dentre os primeiros descritos foi observado com a enzima N-acetiltransferase 2 (NAT2), em que os doentes tratados com o fármaco antituberculose isoniazida apresentaram variação na taxa de metabolização do fármaco: ou eles eram acetiladores lentos, intermediários ou rápidos. O maior grupo de enzimas metabolizadoras de fármacos é a superfamília do citocromo P450 (CYP P450), responsável pelo metabolismo de 100 fármacos comumente utilizados. Do grande número de enzimas CYP P450, seis são responsáveis por cerca de 90% dos fármacos metabolizados por esta família. Destes, o CYP3A4/5 responde por cerca de 50%, mas o mais extensivamente caracterizado é o CYP2D6, debrisoquina hidroxilase, responsável por 30%. O CYP2D6 é a enzima que metaboliza um grande número e uma grande variedade de fármacos, incluindo antipsicóticos, anti-hipertensivos e antiarrítmicos. Sabe-se agora que muitas enzimas que metabolizam fármacos são altamente polimórficas e muitas delas também demonstram herança codominante de tal modo que os heterozigotos para alelos normais e certas variantes mostram fenótipos intermediários. Os metabolizadores lentos podem ser afetados de várias formas dependendo se é o fármaco não metabolizado ou seu metabólito que é a porção farmacologicamente ativa. Assim, os metabolizadores lentos podem sofrer os efeitos adversos de uma superdosagem com uma dosagem padrão, se o fármaco não metabolizado for ativo, ou uma má resposta terapêutica, se o metabólito for ativo. No caso do CYP2D6, foram identificados mais de 75 polimorfismos até o momento e a prevalência de metabolizadores lentos e a frequência de diferentes alelos diferentes envolvidos variam significativamente em diferentes grupos geográficos e étnicos. Portanto, em caucasianos, a situação de metabolismo lento é encontrada em 5 a 10% dos indivíduos e é causada em cerca de 90% desses casos por um dos apenas três alelos variantes, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4* e *CYP2D6*5*. (Por convenção, o alelo mais comum, ou normal, de um gene é denotado como *1.) O metabolizador extensivo é o nome dado ao indivíduo com uma resposta esperada ou normal a um fármaco e, enquanto estes são principalmente homozigotos *1, alguns dos outros alelos, como o *2, também produzem um fenótipo de metabolizador extensivo. Metabolizadores intermediários podem representar heterozigotos com alelos para metabolizadores lentos e extensivos.

A variação molecular responsável pelos diferentes alelos não inclui apenas mudanças simples, como SNPs ou pequenas deleções e inserções, mas também deleções e duplicações de genes inteiros. O efeito fenotípico destas diferenças pode estar na concentração de enzima produzida ou na sua função, dependendo do local do polimorfismo no produto gênico traduzido. No caso do CYP2D6, a duplicação do alelo *2 conduz ao fenótipo metabolizador ultrarrápido.

Outras enzimas clinicamente importantes que metabolizam fármacos são a tiopurina S-metiltransferase (TPMT) e a uridina difosfato glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1). A tiopurina S-metiltransferase está envolvida no metabolismo do imunossupressor azatioprina e do fármaco antileucêmico 6-mercaptopurina; os exames bioquímicos para o fenótipo da TPMT estão disponíveis há algum tempo, mas o papel da genotipagem ainda tem que ser firmemente estabelecido. Variantes da UGT1A1 são responsáveis pelas Síndromes de Gilbert (hiperbilirrubinemia não conjugada) e de Crigler-Najjar, mas a enzima também está envolvida no metabolismo do fármaco anticâncer irinotecano e uma genotipagem prospectiva pode ser útil no futuro para evitar alguns dos efeitos colaterais que podem ocorrer durante o tratamento com este medicamento.

Com a identificação de genes e de sequências de um número crescente de enzimas metabolizadoras de fármacos, as novas técnicas de análise rápida e em larga escala do DNA devem permitir a identificação precoce de muitas das variantes, permitindo, assim, determinar a dosagem do fármaco antes ou um pouco depois de sua administração, de forma a evitar reações perigosas e custosamente adversas.

Doenças hereditárias – alguns exemplos

Doenças monogênicas

As doenças geralmente consideradas como “genéticas” tendem a ser as que surgem a partir de mutações em um único gene. Algumas destas doenças podem surgir a partir de mutações em qualquer um de um conjunto de genes relacionados às vias metabólicas, ou seja, elas podem ter causas monogênicas, mas não são necessariamente doenças monogênicas.

Deficiência de α_1 -antitripsina

A função de α_1 -antitripsina (α_1 AT) é inibir a elastase de neutrófilos e outras proteases. A taxa de associação entre a α_1 AT e a elastase é rápida, mas após clivagem no sítio de reação (metionina na posição 358) da α_1 AT pela elastase, a molécula sofre uma mudança radical na estrutura que impede sua dissociação da elastase, inativando-a. O gene que codifica α_1 AT (inibidor da protease ou gene PI) se estende por 12.200 bases e é transcrito em uma proteína com uma única cadeia de 394 aminoácidos.

A α_1 -antitripsina exibe considerável polimorfismo com cerca de 75 alelos detectados até agora. As variantes são herdadas de forma autossômica codominante, portanto ambos os alelos são expressos de forma independente e podem ser detectados no soro. Muitas das variantes, as quais são identificadas por letras do alfabeto, dependendo de sua mobilidade eletroforética, funcionam normalmente. A variante Z é de grande significado clínico. Nos europeus do Norte, cerca de 5,3% da população é portadora (ou seja, são heterozigotos MZ) e cerca de 1 em cada 2.000 nascidos vivos são homozigotos ZZ. Embora a deficiência possa ser geralmente detectada por quantificação sérica de α_1 AT, a fenotipagem por focalização isoelétrica é mais informativa e confiável.

A secreção de α_1 AT, que é sintetizada no fígado, é marcadamente reduzida nos homozigotos ZZ porque a proteína mutante forma polímeros insolúveis que se acumulam no retículo endoplasmático dos hepatócitos. A variante Z surge devido a uma mutação pontual que converte um resíduo de lisina na proteína normal (M) para um ácido glutâmico na posição 342 que está na base da alça do sítio de reação. Três a 10% dos homozigotos ZZ têm cirrose juvenil como resultado de lesões causadas pelos agregados intracelulares, embora uma porcentagem muito maior seja afetada se um irmão tiver doença hepática. As razões para a penetrância incompleta desta condição não são conhecidas: infecção intrauterina, proteases derivadas do intestino, autoimunidade, febre e hepatite subclínica têm sido sugeridas como possíveis agravantes. Fatores genéticos adicionais, possivelmente em proteínas chaperonas responsáveis por dirigir a proteína mal enovelada para a via secretora ou outras proteínas envolvidas na eliminação da α_1 AT, também têm sido sugeridos.

Embora outros inibidores de protease estejam presentes nos pulmões, a α_1 AT contribui com mais de 90% da atividade inibidora capaz de bloquear a elastase neutrofílica. Na ausência de α_1 AT, a elastase neutrofílica degrada rapidamente os componentes da matriz tecidual do pulmão e, portanto, os indivíduos com uma concentração plasmática marcadamente reduzida de α_1 AT são propensos a desenvolver enfisema. Como resultado da secreção hepática reduzida de α_1 AT, a concentração plasmática desta proteína é reduzida para cerca de 15% do normal em indivíduos ZZ. Nem todos estes indivíduos são afetados pela doença, mas de 60 a 70% dos homozigotos ZZ que fumam cigarros desenvolvem enfisema pulmonar na terceira ou quarta décadas de vida. O ato de fumar compromete mais ainda as defesas do pulmão porque os radicais livres presentes na fumaça do cigarro oxidam a metionina no sítio ativo da α_1 AT reduzindo drasticamente a sua capacidade de inibir a elastase de neutrofílica.

Das outras mutações que afetam o gene da α_1 AT, a mutação S (substituição do ácido glutâmico na posição 264 por valina) é mais comum do que a Z com uma frequência alélica de 2 a 4% em europeus do Norte, mas as consequências são menos graves. Embora ocorra alguma degradação da variante S no fígado e a concentração sérica de α_1 AT fique reduzida, os homozigotos S não são considerados com alto risco de doença hepática ou pulmonar, embora a herança do alelo S com um alelo que causa deficiência grave (como Z) confira um risco moderado de enfisema. Outras mutações raras (incluindo a mutação “nula”) estão associadas à diminuição na concentração da atividade da α_1 AT plasmática para um nível que confere um risco de enfisema e algumas outras são caracterizadas pelo acúmulo de proteína mutante nos hepatócitos.

As técnicas baseadas em DNA para identificação de mutações no gene PI complementam os estudos fenotípicos. O diagnóstico pré-natal é possível em famílias com cirrose juvenil em que a mutação causadora pode ser detectada no caso-índice. O sequenciamento de DNA é o padrão-ouro para a detecção de pequenas deleções e mutações pontuais e isto é relativamente fácil de ser realizado devido ao tamanho relativamente pequeno do gene. Várias técnicas de detecção de SNPs foram também desenvolvidas para mutações comuns (p. ex., Z e S) e têm potencial para serem utilizadas em programas de rastreamento. Embora se defenda a execução do rastreamento desta condição, ainda ele não foi largamente implantado devido aos problemas relativos à penetrância variável da condição e à eficácia limitada de intervenções como, por exemplo, o aconselhamento para cessação do tabagismo.

Fibrose cística

A fibrose cística é herdada de forma autossômica recessiva. A condição homozigótica está associada à secreção exócrina defeituosa e consequente má absorção com doença pulmonar obstrutiva crônica. A doença tem uma prevalência de cerca de 1 em cada 2.500 nascidos vivos no norte da Europa e uma frequência portadora de 1 em 25, embora esta frequência seja muito menos comum em outras populações. Por muitos anos, o diagnóstico laboratorial baseou-se na demonstração de concentrações elevadas de cloreto (e, opcionalmente, concentrações de sódio) no suor. Cerca de 77% dos indivíduos afetados podem ser identificados usando o teste do suor aos 2 anos de idade e cerca de 95%, aos 12 anos. O teste está longe de ser ideal, pois é tecnicamente difícil de ser executado; nem todos os pacientes com características clínicas compatíveis têm concentração elevada de cloreto no suor e alguns indivíduos com concentração elevada de cloreto no suor não apresentam características clínicas da fibrose cística. Em um estudo, observou-se que até 40% dos pacientes encaminhados aos centros de fibrose cística tinham sido erroneamente diagnosticados por causa de resultados falsos-positivos ou falsos-negativos no teste de suor. As concentrações séricas de tripsina imunorreativa tendem a ser maiores em recém-nascidos afetados e esta é a base de um programa de rastreamento no Reino Unido que pode detectar, pelo menos, 95% dos casos.

O gene afetado na fibrose cística foi mapeado na região 7q31 usando análise de ligação. O próprio gene foi clonado em 1989 e foi batizado como regulador de condutância transmembranar de fibrose cística (CFTR). Este gene tem um tamanho de aproximadamente 250 kb com 27 éxons e a proteína CFTR tem 1.480 aminoácidos com um peso molecular de 168 kDa. O principal papel da proteína CFTR é formar um canal de cloreto que reduz o cloreto intracelular. Este canal parece ser formado por dois domínios transmembranares, duas regiões de ligação ao ATP ou sítios de ligação a nucleotídeos e um domínio regulador. A fosforilação do domínio regulador pela proteína quinase A resulta na abertura do canal de cloreto.

Já foram identificadas mais de 1.500 mutações patogênicas no gene *CFTR*, embora a maioria destas mutações sejam extremamente raras. As mutações incluem alterações no quadro de leitura, sem sentido, sentido trocado e deleções no sítio de *splicing*. No entanto, a mais comum, e a primeira a ser identificada, é uma deleção de 3 pb no éxon 10 do gene *CFTR* que resulta na perda de um códon de fenilalanina na posição 508. Esta mutação, Phe508del (Phe é o código de três letras da fenilalanina e “del” significa deleção), representa cerca de 70% dos casos de fibrose cística. A frequência desta mutação em diferentes populações varia marcadamente, porém, na Europa, sua frequência aumenta seguindo um gradiente do Sudeste ao Noroeste.

A detecção de várias mutações da fibrose cística por PCR multiplex pode ser realizada simultaneamente usando um ensaio ARMS (Fig. 43.13). Neste ensaio, a mutação comum Phe508del é detectada em conjunto com 28 ou 32 outras mutações, dependendo do *kit* selecionado (p. ex., mutação que causa a substituição de Gli-551 por ácido aspártico [Gly551Asp], outra que converte Gly-542 a um códon de parada [Gly542X] e ainda uma outra mutação no sítio de *splicing* com substituição de T para G imediatamente após o último nucleotídeo no éxon 4 [621 + 1G > T]). A seleção do *kit* deve ser adequada à população local. Para a maioria das populações, esta estratégia consegue identificar a mutação responsável em mais de 80% dos casos. Se este primeiro exame não revelar nenhuma mutação, realiza-se uma pesquisa por mutações adicionais com frequências progressivamente menores e, em última instância, o sequenciamento do gene completo pode ser a única forma de identificar uma mutação nova ou rara.

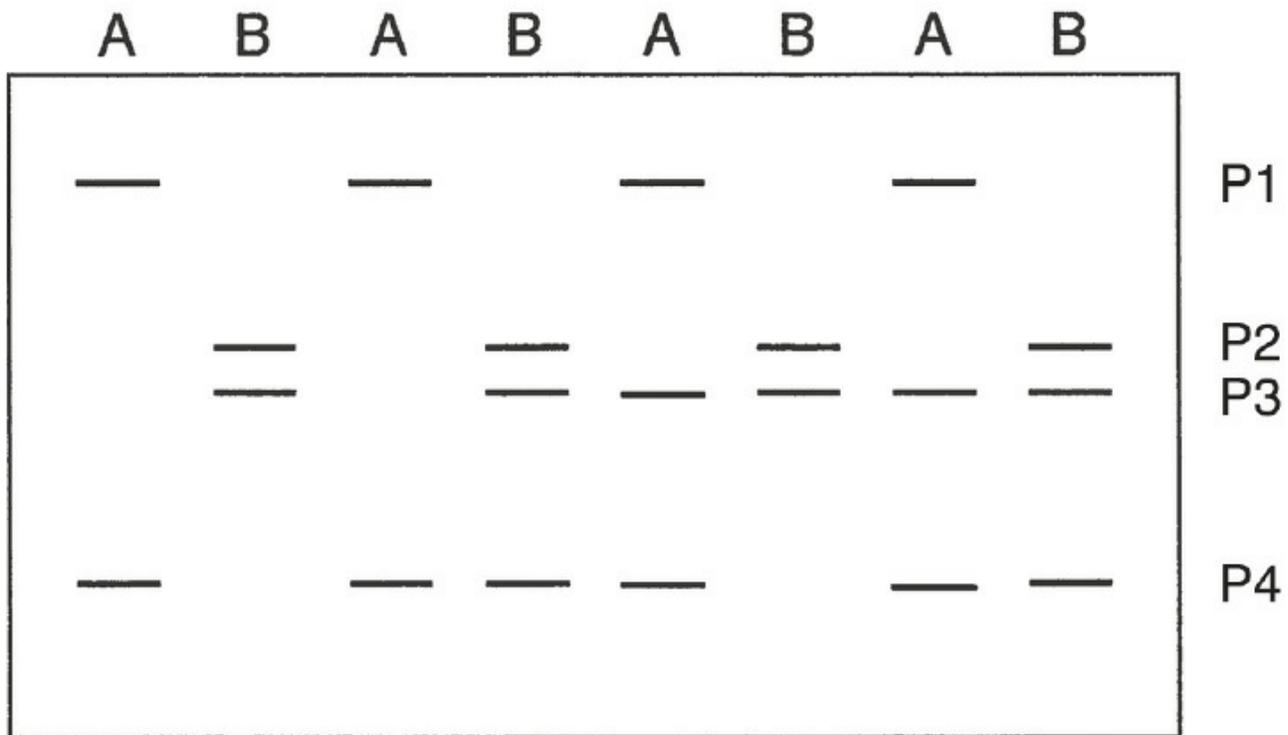
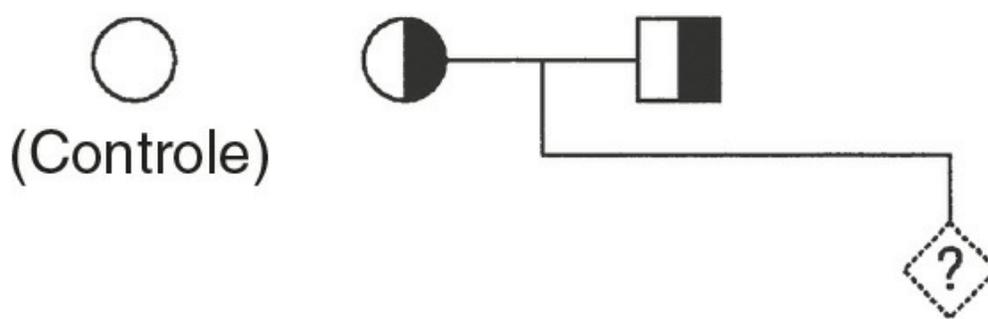


FIGURA 43.13 ■ Detecção simultânea das mutações comuns no gene da fibrose cística por análise de ARMS. As bandas P1, P2, P3 e P4 representam o produto amplificado utilizando *primers* complementares às sequências que contêm os sítios de mutação 621 + 1G>T, G551D, G542X e F508del, respectivamente. Duas reações são realizadas com o DNA de cada indivíduo. Em A, os *primers* P1 e P4 são complementares à sequência normal, enquanto P2 e P3 são complementares às sequências mutantes. Em B, os *primers* P1 e P4 são complementares às sequências mutantes, enquanto P2 e P3 são complementares à sequência normal. Portanto, a mãe é portadora da mutação F508del e o pai é um portador da mutação G542X. O feto herdou as duas mutações deletérias (i.e., é um heterozigoto composto). Adaptado de Ferrie R M, Schwartz M J, Robertson N H et al. 1992 Development, multiplexing, and application of ARMS tests for common mutations in the CFTR gene. American Journal of Human Genetics 51: 251–262, com permissão.

Distrofia muscular

A distrofia muscular de Duchenne, uma das doenças mais comuns ligadas ao X (prevalência de cerca de 1 em 3.000 dos nascidos vivos do sexo masculino), resulta de mutações no gene da distrofina e é caracterizada por fraqueza muscular proximal progressiva na primeira infância. Raramente, as mulheres podem ser afetadas geralmente como resultado de translocações entre autossomos e o X ou inativação enviesada do X. Os sintomas também são aparentes em 2 a 3% das portadoras (“portadoras manifestas”) e são causados por inativação do X não aleatória. O diagnóstico desta condição é clinicamente notável, mas sua confirmação é normalmente necessária devido à sua gravidade. Nesta doença, a atividade da creatina quinase plasmática é marcadamente elevada (geralmente de 50 a 100 vezes o normal) e sua detecção é uma forma útil de confirmação. A distrofia muscular de Becker, uma condição menos grave com início no final da infância (afeta cerca de 1 em 30.000 recém-nascidos do sexo masculino), é um distúrbio alélico, ou seja, também resulta de mutações no gene da distrofina.

O gene da distrofina foi descoberto em 1986 e atualmente é o maior gene humano descoberto até então, com cerca de 2,5 milhões de bases. O tamanho do gene pode ser uma das razões pelas quais ele é particularmente propenso ao surgimento de novas mutações: calcula-se que um terço de todos os casos de distrofia muscular de Becker surge de novas mutações. Embora mais de 99% do gene da distrofina sejam íntrons, há 79 éxons que codificam um mRNA de 14.000 bases. A proteína distrofina tem um peso molecular de cerca de 400.000 kDa e é expressa principalmente nos miócitos. A distrofina fica normalmente

localizada na superfície interna do sarcolema dos miócitos e liga-se firmemente a um complexo oligomérico de glicoproteínas que fornece uma ligação física entre o citoesqueleto e a matriz extracelular. Enquanto em biópsias musculares de pacientes com distrofia muscular de Duchenne não é possível detectar a distrofina, sua presença, seja alterada em tamanho, seja em quantidade, é detectada em biópsias de pacientes com distrofia muscular de Becker.

Em muitos pacientes (cerca de 60%), as mutações causadoras da doença são deleções ou, mais raramente (5%), duplicações de éxons. Os restantes 30 a 35% são mutações pontuais. Embora a situação seja indiscutivelmente mais complexa, verifica-se em muitos casos que a distrofia muscular de Duchenne surge por causa de mutações que causam deslocamentos no quadro de leitura, enquanto as mutações que causam distrofia muscular de Becker tendem a ser encontradas no interior do quadro de leitura. O diagnóstico molecular da distrofia muscular avançou consideravelmente com a invenção da PCR e seus desdobramentos posteriores. Inicialmente, o diagnóstico baseava-se na ligação de RFLPs à distrofina e análise de sondas de cDNA por *Southern blotting*. Esta técnica é complicada de ser executada e nem sempre bem-sucedida na identificação da mutação da doença. A primeira utilização da PCR para detectar deleções nesta doença está mostrada na [Figura 43.14](#). Neste exame pioneiro de detecção, eram utilizados dez pares de *primers* para rastrear todo o cDNA da distrofina, o que permitia a identificação de cerca de 65% dos indivíduos afetados. Mais tarde começou-se a utilizar a técnica de PCR multiplex que permitia a detecção de deleções devido à não amplificação de éxons ausentes. Atualmente, o PCR multiplex foi substituído como exame de primeira linha por uma técnica chamada amplificação de sonda dependente de ligação (MLPA). Esta técnica envolve a amplificação de sondas hibridizadas especificamente e permite a rápida identificação de uma deleção ou uma duplicação de qualquer um dos 79 éxons no gene da distrofina. Esta técnica é particularmente efetiva na detecção de mulheres portadoras e tem sido usada para identificar alterações em famílias que pareciam normais pelas técnicas anteriores. Uma série de perfis característicos é mostrada na [Figura 43.15](#). É possível também detectar, através da MLPA, um não pareamento pontual de bases. Em famílias nas quais o alelo alterado não é resultado de deleção, tanto a PCR multiplex quanto a análise de RFLP podem ser usadas no diagnóstico pré-natal. A PCR multiplex também pode ser realizada em manchas de sangue seco para o rastreamento neonatal. Porém, na ausência de qualquer tratamento efetivo, esta detecção não beneficiará a criança rastreada. Qualquer vantagem conferida pela oportunidade de aconselhamento para evitar futuros filhos afetados deve ser equilibrada com o efeito sobre os pais em como explicar ao seu filho que ele tem uma doença fatal, e, de fato, o efeito deste conhecimento sobre a própria criança.

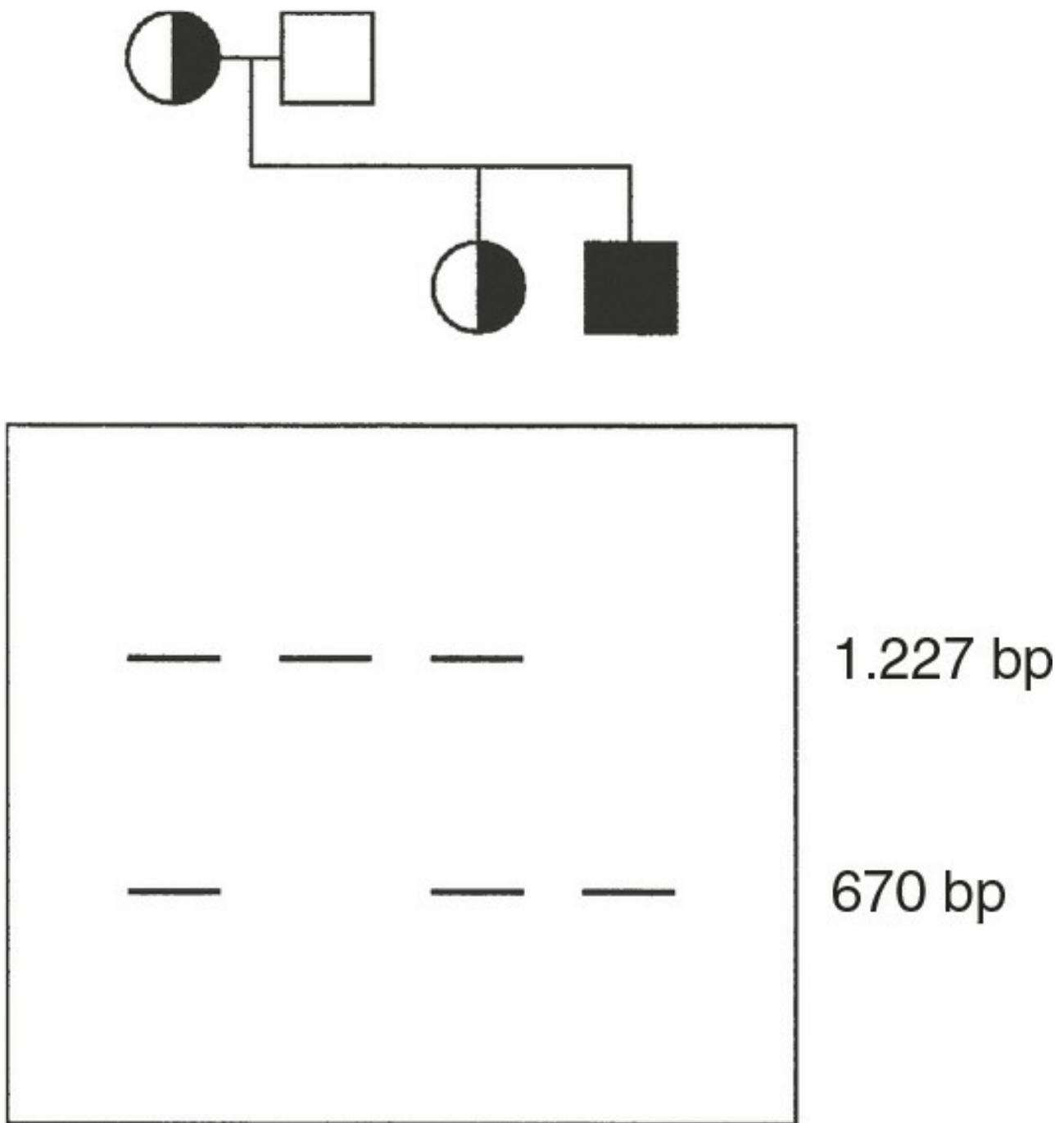


FIGURA 43.14 ■ Análise de PCR para detectar deleções no gene da distrofina. Utilizando amplificação por PCR para amplificar cDNA abrangendo os éxons 43 a 51, observa-se que a mãe é heterozigota para o alelo normal (banda de 1.227 pb) e um alelo mutante (banda de 670 pb), com a deleção dos éxons 45 a 48. O pai é homozigoto para o alelo normal, mas o filho expressa apenas o alelo mutante. Sua irmã, como sua mãe, é uma heterozigota. Adaptado de Roberts R G, Bentley D R, Barby TF et al. 1990 Direct diagnosis of carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy by amplification of lymphocyte RNA. *Lancet* 336: 1523–1526, com permissão.

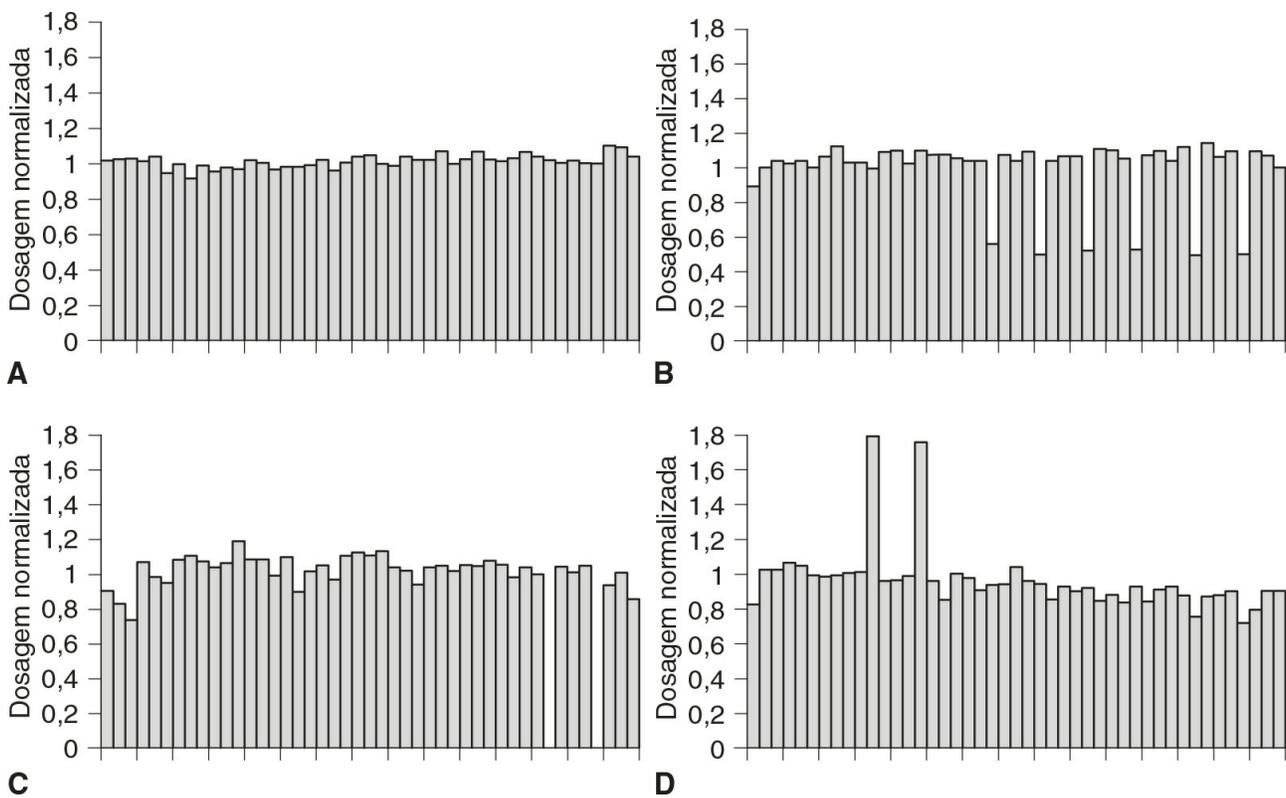


FIGURA 43.15 ■ Resultados da análise de MPLA do gene da distrofina, que mostra proporções normalizadas do sinal de hibridização: (A) é de um indivíduo normal; (B) mostra éxons deletados em uma mulher portadora; (C) mostra éxons deletados em um homem afetado e (D) mostra éxons duplicados em um homem afetado. Em (B), (C) e (D) os éxons afetados são contíguos no gene, mas não na leitura. Cortesia do *Bristol Genetics Laboratory, North Bristol NHS Trust*.

Doença de Huntington

Na doença de Huntington, coreia (movimentos involuntários irregulares) e demência progressivas levam o indivíduo à morte em média 17 anos após o início dos sintomas. A condição é autossômica dominante com uma prevalência, no Reino Unido, de 3 a 7 por 100.000. A doença mostra penetrância completa, mas a expressividade depende da idade: apenas 10% dos indivíduos afetados têm sintomas por volta dos 30 anos de idade, mas esta proporção atinge 95% aos 70 anos de idade. Assim, a maioria dos indivíduos com alto risco atingirá a idade em que eles podem querer ter filhos sem saber se desenvolverão ou não a doença.

Como resultado de uma pesquisa exaustiva por diversos grupos, a alteração genética que causa a doença de Huntington foi localizada primeiramente no cromossomo 4; o gene (chamado IT15) já foi associado à região cromossômica 4p16. A hereditariedade de muitas doenças, incluindo a síndrome do X frágil, a distrofia miotônica e a atrofia muscular espinobulbar (doença de Kennedy), está ligada a um mecanismo em que o aumento da expansão de repetições trinucleotídicas causa a doença. A doença de Huntington é causada por este tipo de mutação, com a expansão de uma repetição CAG no éxon 1. As variações na idade de início e na gravidade da doença se correlacionam ao tamanho da expansão da repetição CAG. Os alelos normais contêm até 26 repetições, são estáveis e não associados à doença, enquanto os genes da doença contêm mais de 39 repetições. Os alelos com 27 a 35 repetições têm o potencial tanto de diminuição quanto de expansão e, por esta razão, podem se tornar alelos da doença: eles são “mutáveis”. Alelos com 36 a 38 repetições mostram reduzida penetrância com alguns heterozigotos que nunca desenvolvem os sintomas. Os alelos associados à doença que contêm mais de 39 repetições podem sofrer grandes aumentos no número de repetições de uma geração para a outra, o que resulta em um fenômeno chamado de antecipação, em que os sintomas se desenvolvem em indivíduos mais jovens.

Antes da identificação da mutação, realizava-se um diagnóstico pré-sintomático utilizando análise de RFLP e estudos de ligação com uma probabilidade que dependia do número e da capacidade informativa dos membros da família que poderiam ser estudados. Além de essa técnica deixar um grau de incerteza sobre o diagnóstico, o diagnóstico de um indivíduo poderia depender da análise de amostras provenientes de outros membros da família que não queriam ser estudados. Atualmente esta técnica é raramente usada e o diagnóstico é feito através de análise de PCR para medir diretamente o tamanho da região com as repetições de CAG.

A capacidade de identificar pacientes com doença de Huntington muitos anos antes das manifestações sintomáticas da doença levanta alguns dos problemas éticos que envolvem os exames de DNA em sua forma mais aguda. Os indivíduos assintomáticos que sabem que têm uma doença fatal podem apresentar problemas psicológicos que devem ser amenizados

através de um aconselhamento adequado. O risco de estigmatização com consequentes dificuldades na obtenção de emprego e seguro, por exemplo, torna crucial a confidencialidade absoluta dos resultados. O fato de a doença ser transmitida de uma forma dominante também levanta outras questões: alguns membros de uma geração desejam ser estudados, mas outros não, já que um resultado positivo em uma criança quase certamente implica um resultado positivo no pai ou na mãe (dependendo do número de repetições). Consequentemente, pelo menos no Reino Unido, o exame preditivo somente é realizado com a utilização de um protocolo robusto que envolve estreita colaboração entre as equipes da genética clínica e genética laboratorial.

Doenças multifatoriais e poligênicas

Embora a compreensão sobre as doenças monogênicas tenha progredido significativamente, assim como o desenvolvimento de técnicas para seu diagnóstico, estas doenças ainda são raras na maioria das populações. O desafio atual está em compreender aquelas doenças comuns que têm uma base poligênica ou multifatorial. Quando uma doença surge por causa da combinação de mutações em um pequeno número de genes, pode-se dizer que esta doença é poligênica. As doenças nas quais o papel dos fatores genéticos combina-se às causas ambientais podem ser consideradas multifatoriais. No entanto, na realidade, condições como diabetes e hipertensão essencial, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, tanto podem como continuam a ser atualmente o foco de vários estudos.

Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença multifatorial e o reconhecimento da existência de uma correlação entre a concentração plasmática do colesterol e a doença arterial coronariana tem sido a base para estudos genéticos de vários genes candidatos (A busca por aterosclerose no banco de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) retorna mais de 200 candidatos). Fatores ambientais como dieta são claramente importantes para determinar as concentrações plasmáticas de colesterol, mas estima-se que pelo menos 50% da variação populacional na concentração de colesterol tem uma base genética com apenas um pequeno grupo sendo monogênico (que não requer nenhum, ou quase nenhum, estímulo ambiental para sua expressão). O transporte de lipídeos entre os tecidos é um processo complexo que implica formação, modificação e remoção das partículas de lipoproteínas (Cap. 37). A concentração plasmática de uma destas partículas, a lipoproteína de baixa densidade (LDL), está correlacionada positivamente ao risco de aterosclerose. As partículas de LDL consistem predominantemente em ésteres de colesterol e uma apolipoproteína (apoB), e sua remoção do plasma depende da ligação da apoB a um receptor específico localizado na superfície celular (o receptor de LDL). Anormalidades tanto no gene da apoB quanto no gene do receptor de LDL afetam a eliminação da LDL fazendo com que as concentrações plasmáticas de colesterol fiquem elevadas. Concentrações plasmáticas muito elevadas de colesterol são causadas mais por anomalias no receptor de LDL do que por anomalias na apoB.

Hipercolesterolemia familiar

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença dominante que afeta cerca de uma em 500 pessoas e que representa cerca de 5% dos indivíduos com aterosclerose clinicamente evidente. No Reino Unido, o mais recente conjunto de orientações clínicas do *National Institute for Care and Excellence* (NICE), o *Clinical Guideline 71*, e a subsequente *Diagnostics Guidance*, publicada em 2011, recomendam que o diagnóstico de HF deve ser realizado com base nos critérios de Simon Broome, que incluem critérios baseados em DNA e critérios clínicos/bioquímicos, e que aqueles com diagnóstico clínico devem se submeter a um exame de DNA. Das mutações associadas a HF, cerca de 93% estão no gene do receptor de LDL (*LDLR*). A HF, porém, é uma condição heterogênea e também pode ser causada por mutações nos genes que codificam apoB, pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9) e proteína associada ao receptor de LDL (LDLRAP) (Cap. 37).

O gene do receptor de LDL está localizado no cromossomo 19, abrange 45 quilobases e codifica uma proteína de 839 aminoácidos. Já foram identificadas mais de 400 mutações, muitas das quais são deleções. Estas mutações podem ser divididas em cinco classes principais:

1. Alelos “nulos” que não produzem a proteína
2. Mutações que bloqueiam o transporte do recém-sintetizado receptor do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi
3. Mutações que impedem a ligação de LDL à membrana celular
4. Mutações que produzem receptores que podem se ligar, mas não conseguem internalizar a LDL
5. Mutações que produzem receptores que não conseguem liberar a LDL após a internalização e por isso não são reciclados de volta para a superfície celular – os receptores devem ser recém-sintetizados.

O gene da apoB (*APOB*) está localizado na região cromossômica 2p24 e codifica uma proteína de 4.536 aminoácidos. A apolipoproteína B-100, a maior proteína encontrada na LDL, é produzida pelo fígado, enquanto uma proteína menor, a apo B-48, é produzida no intestino por um processo tecido-específico que introduz um códon de parada no mRNA. A HF causada pela apoB-100 defeituosa é uma doença dominante com uma frequência de cerca de 1 em 800 na população geral. Diferentemente da deficiência no receptor de LDL, esta é uma condição muito mais homogênea. A maioria dos casos é resultado de uma mutação, um SNP que afeta o códon 3.500. O resultado desta alteração é a diminuição da afinidade da apo B-100 pelo receptor de LDL. Mutações na *APOB* representam cerca de 1,5% dos casos de HF.

O terceiro gene para o qual o *NICE Diagnostics Guidance* agora também recomenda análise de mutações é o *PCSK9* que codifica a pró-proteína convertase subtilisina/queixina tipo 9. Esta proteína está envolvida na degradação do receptor de LDL. Uma mutação de ganho de função da *PCSK9* resulta em uma redução no número de receptores de LDL na superfície celular, reduzindo, assim, a absorção de LDL nas células com consequente elevação de LDL no colesterol circulante. Ainda não se sabe certamente a porcentagem de casos atribuíveis às mutações no *PCSK9*.

A HF decorrente de mutações nos três genes anteriormente descritos é herdada de forma autossômica dominante, mas uma porcentagem muito pequena (< 1%) mostra uma herança autossômica recessiva. Mutações no gene *LDLRAP* (previamente conhecido como o gene da hipercolesterolemia autossômica recessiva, *ARH*) são algumas das causas desta forma mais rara de HF. Pacientes com *ARH* têm um receptor de LDL normal, mas a proteína associada ao receptor, codificada pelo gene *LDLRAP*, não consegue mediar a internalização do receptor de forma normal.

Genótipos da apolipoproteína E

A apolipoproteína E (apo E) medeia a remoção de duas outras classes de partículas lipoproteicas (remanescentes de quilomícrons e lipoproteína de densidade intermediária, IDL) através da ligação aos receptores de LDL remanescentes (IDL também pode se ligar ao receptor de LDL). Há três isoformas comuns de apoE, E2, E3 e E4, caracterizadas por diferentes mobilidades eletroforéticas com frequências de 10, 30 e 60%, respectivamente. A variante E4 está associada às elevadas concentrações de colesterol em comparação com a variante E3, enquanto a variante E2 está associada às concentrações mais baixas. A disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipidemia remanescente ou do tipo III) está associada ao fenótipo E2/2, mas, embora quase todos os indivíduos com a condição sejam homocigotos para E2, o genótipo mostra baixa penetrância e, portanto, a maioria dos homocigotos para E2 não manifesta a doença. Outros fatores além do alelo E2 estão claramente envolvidos na expressão da doença.

Estima-se que cerca de 7% das variações nas concentrações plasmáticas de colesterol LDL encontradas em populações podem estar associadas às mutações reconhecidas na apo B, no receptor de LDL e nos genes da apo E. Outros genes candidatos que podem estar envolvidos no processo complexo da aterosclerose são aqueles envolvidos na absorção de colesterol, no metabolismo do colesterol intracelular, na hemostase e na fibrinólise. A enzima conversora da angiotensina (ACE) regula as concentrações de fatores (angiotensina II e bradicinina) que estão envolvidas na modulação do tônus vascular e na proliferação de células musculares lisas, e alguns resultados recentes sugerem que um polimorfismo neste gene candidato é um fator de risco para a aterosclerose. Duas formas polimórficas da ACE têm sido descritas como formas I (inserção) e D (deleção) decorrentes da presença ou ausência de uma sequência de 287 pb no gene. Indivíduos homocigotos para a forma D têm maior risco de aterosclerose, particularmente aqueles considerados com baixo risco de outros critérios.

Genética do câncer

O câncer pode ser considerado uma doença genética já que ele surge ou por causa de mutações somáticas em células que então se tornam cancerosas ou por causa de mutações hereditárias em células da linha germinativa que levam a uma predisposição para a doença, embora os casos de câncer decorrentes de alterações monogênicas sejam abaixo de 5% dos casos. O componente genético é geralmente desencadeado por fatores ambientais ou comportamentais (como consumo de cigarros que aumenta o risco de desenvolver câncer de pulmão) e agora está claro que o câncer é o resultado de um acúmulo de mutações somáticas e de células da linha germinativa, principalmente em proto-oncogenes e genes supressores de tumor.

Oncogenes e genes supressores

Os oncogenes foram inicialmente identificados como genes em retrovírus capazes de produzir tumores em aves e roedores. O primeiro destes genes foi identificado em 1973, quando foi mostrado que um único gene (*src*) do vírus do sarcoma de Rous era capaz de produzir sarcomas em galinhas. Mais tarde, foi mostrado que os precursores dos oncogenes, os proto-oncogenes ou oncogenes celulares, estavam presentes em células normais e que os oncogenes virais eram cópias destes genes normais que tinham sido incorporados ao genoma retroviral. Estes oncogenes virais são capazes de transformar células infectadas previamente ativadas de alguma forma.

Embora atualmente já se saiba que os vírus não causam a maior parte dos tipos mais comuns de câncer no ser humano e a maioria dos oncogenes detectados desta forma (incluindo o *src*) não são de primordial importância no câncer humano, as pesquisas com oncogenes virais possibilitaram rápidos avanços na compreensão dos tumores humanos. O isolamento de oncogenes humanos foi facilitado pelo desenvolvimento de técnicas de transfecção nas quais se pode determinar a capacidade do DNA isolado de tumores em transformar células em cultura para um fenótipo canceroso. Os mecanismos de ativação de proto-oncogenes incluem:

- translocações cromossômicas, de modo que o oncogene fique sob a influência de elementos reguladores de outros genes
- amplificação de uma região do DNA, incluindo o oncogene
- mutações pontuais, que conferem atividade constitutiva ao produto gênico.

Como a ativação de apenas um alelo é suficiente para a atividade de transformação, as mutações de oncogenes são geralmente dominantes.

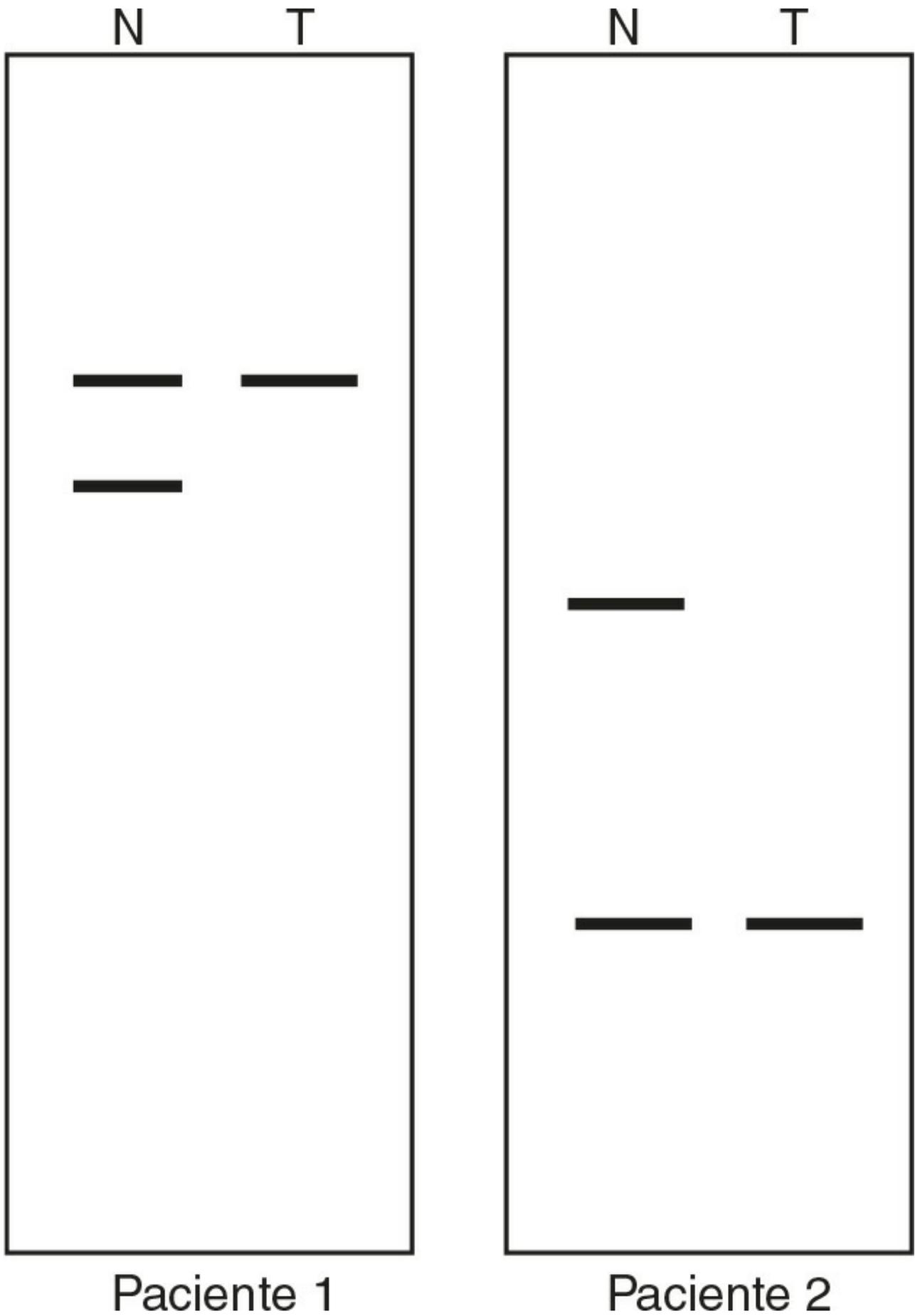
Mais de 50 oncogenes celulares já foram identificados; as proteínas que eles codificam estão principalmente envolvidas em alguma etapa da cascata de eventos associada ao estímulo da divisão celular por fatores de crescimento. Assim, a proteína sis é uma forma mutada do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), o gene *erbB* codifica uma forma truncada do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGF), o gene *erbA* codifica uma forma mutante do receptor do hormônio tireoideano, a proteína ras (uma proteína de ligação ao GTP relacionada às proteínas receptoras acopladas à proteína G) é um transdutor de sinais de fatores de crescimento e os oncogenes *jun* e *fos* medeiam a expressão gênica induzida pelos fatores de crescimento. Oncogenes como o *mos* estão ligados aos fatores que controlam o ciclo celular.

Em células normais, os efeitos promotores do crescimento de proto-oncogenes são balanceados por genes supressores de restrição de crescimento (genes supressores de tumor). As primeiras evidências da existência de tais genes vieram de experimentos nos quais a fusão de células tumorais com células normais resultou em híbridos com propriedades de células normais. Estes experimentos foram interpretados como evidência da existência de um gene supressor de tumor em células normais cuja atividade tinha sido perdida em células tumorais. Mais tarde, demonstrou-se que o retinoblastoma, uma forma rara de tumor ocular que ocorre em crianças, era o resultado da perda de ambas as cópias do gene (*RB*) localizado na banda q14 do cromossomo 13.

No retinoblastoma familiar (cerca de 40% dos casos), herda-se um alelo defeituoso do *RB* e os tumores surgem nas células onde ocorre a perda do outro alelo (normal). Nos restantes 60% dos casos (casos esporádicos), mutações somáticas ocorrem em ambos os alelos e as células portadoras destes alelos mutados se transformam em células cancerígenas. Esta é a hipótese de Knudson, que propõe que a doença surge após a ocorrência de dois eventos sendo que, em casos familiares, o primeiro evento é herdado, ou seja, é uma mutação da linha germinativa, e o segundo evento é somático.

A maioria dos tumores não segue o paradigma do retinoblastoma de uma maneira tão simples, mas um dos que o fazem é a neurofibromatose do tipo 1 associada a tumores derivados da crista neural embrionária e causada por uma alteração no gene *NF-1* localizado na região cromossômica 17q11.2. Assim como no retinoblastoma, a predisposição pode ser herdada de um pai afetado como uma mutação de linha germinativa e a formação do tumor ocorre em células que perdem a atividade do alelo normal remanescente. Os efeitos das mutações em um gene supressor geralmente aparecem apenas quando ambos os alelos são inativados, portanto a maioria destes genes se comportam de uma forma recessiva.

A maioria dos tumores que perdem um gene supressor funcional (como os genes *NF-1* e *RB*) possui dois alelos mutantes idênticos. A eliminação dos alelos normais pode ocorrer nestes casos por mecanismos de não disjunção cromossômica ou conversão gênica e a consequente substituição do alelo normal por uma cópia do alelo mutante ocorre com alta frequência (10^{-3} a 10^{-4} por geração celular). À procura de evidências deste processo, genes supressores foram identificados através da demonstração de “perda de heterozigosidade” em sítios cromossômicos específicos. Foram utilizados marcadores anônimos de DNA altamente polimórficos que identificam sítios heterozigotos em tecido normal para demonstrar que as células tinham se tornado homozigotas nos tumores, indicando perda de um ou mais alelos (Fig. 43.16), embora esta abordagem não seja isenta de problemas. No entanto, o desenvolvimento de técnicas em larga escala para a análise do DNA tem sido útil para demonstrar a possível localização de genes supressores de tumores específicos para os diferentes tipos de tumores em contraste com os genes inespecíficos. Um problema é que a simples perda de heterozigosidade não é a única alteração molecular em tumores; muitos tumores possuem múltiplas alterações estruturais e algumas das perdas observadas podem ser o resultado de mecanismos de reparo do DNA deficientes ou de instabilidade cromossômica em vez da perda seletiva de um gene supressor de tumor. Um provável mecanismo de inativação de genes supressores de tumor envolve a metilação de dinucleotídeos CpG nos promotores destes genes. Em alguns casos, a metilação pode ser uma alternativa à mutação pontual, enquanto, em outros, ela parece ser o único mecanismo de perda de função.



Paciente 1

Paciente 2

FIGURA 43.16 ■ Perda de heteroziguidade em tumores. Separação eletroforética do DNA genômico total digerido e detecção de um alelo no cromossomo 5 com uma sonda unilocus no tecido normal (N) tumoral (T) de dois pacientes com tumores colorretais. Em ambos os casos, a sonda detecta os alelos nos fragmentos de DNA de tamanhos diferentes no tecido normal, demonstrando heteroziguidade. A perda de heteroziguidade em tecido tumoral é demonstrada pelo desaparecimento de um alelo. Adaptado de Solomon E, Voss R, Hall V et al. 1987 Chromosome 5 allele loss in human colorectal carcinomas. Nature 328: 616–619, com permissão.

Um dos genes supressores de tumor mais estudados é o *TP53* (que codifica o fator de transcrição p53), cuja inativação é um importante fator de instabilidade genômica e, possivelmente, é a alteração genética individual mais comum observada em câncer. A função de p53 parece estar relacionada à apoptose (morte celular programada) de modo que – diferente das células normais – qualquer célula com uma proteína p53 alterada pode provavelmente proliferar, mesmo após a aquisição de mutações. A inativação deste gene, que está localizado em 17p12, pode ser o resultado de mutações ou deleções ou, ainda, da inibição de sua proteína por ação de outros produtos gênicos como, por exemplo, os do gene *MDM2*. Mutações herdadas do *TP53* são encontradas na síndrome de Li-Fraumeni, uma condição hereditária dominante na qual os doentes possuem múltiplos tumores primários, e também podem estar relacionadas a alguns tipos de câncer de mama e cólon familiares.

Outro mecanismo através do qual os genes supressores funcionam pode ser exemplificado pelo gene “deletado em carcinoma do cólon” (*DCC*), gene inicialmente identificado pela perda de heterozigidade no braço longo do cromossomo 18 que ocorre em mais de 70% dos carcinomas do cólon. O sequenciamento deste gene mostrou que ele codifica uma proteína de 190 kDa com propriedades que sugerem que ela possa ser uma molécula transmembranar que liga as células à matriz extracelular ou à membrana basal.

A proteína codificada pelo *RB* (pRB) forma um complexo com as oncoproteínas produzidas pelo adenovírus SV40 e o vírus do papiloma humano, o que sugere que a capacidade destes vírus para formar tumores decorre da sua capacidade em inativar o *RB*. Durante o ciclo celular, a pRB muda de uma forma hiperfosforilada para outra relativamente não fosforilada e, portanto, a pRB provavelmente está envolvida na regulação do ciclo celular.

Em tumores sólidos, a malignidade total exige a aquisição da capacidade de formar metástases. Os processos envolvidos incluem alterações em moléculas de adesão, proteases e fatores angiogênicos. Pouco se sabe sobre as alterações genéticas que ativam esses processos, mas tais alterações podem ser um efeito colateral do desarranjo genômico geral observado nas células de tumores avançados.

Tem-se reconhecido há muitos anos que as células tumorais tornam-se cada vez mais geneticamente instáveis, acumulando mutações mais rapidamente à medida que os tumores crescem. As alterações genéticas, que podem ser adquiridas ou hereditárias, podem desempenhar um papel fundamental na progressão tumoral por influenciarem as taxas de mutação em vez da regulação do crescimento. Genes com este tipo de função são bem exemplificados pelo xeroderma pigmentoso, uma doença autossômica recessiva rara causada por defeitos no reparo de DNA por excisão de nucleotídeos. Os doentes são extremamente sensíveis a luz ultravioleta de forma que a pele exposta à luz solar desenvolve um grande número de sardas que geralmente progridem para câncer de pele, já que os danos causados pelo sol não podem ser reparados.

O objetivo inicial dos estudos sobre alterações genéticas em câncer é a compreensão dos mecanismos pelos quais as alterações em oncogenes e genes supressores podem deflagrar a transformação de uma célula normal. O conhecimento obtido até o momento está sendo direcionado à detecção pré-sintomática de tumores para identificação de indivíduos de alto risco e ao diagnóstico e tratamento. Isto é demonstrado pelo programa de rastreamento de câncer de mama em mulheres com alto risco de desenvolvimento da forma familiar da doença. A sensibilidade do rastreamento das sequências completas dos genes *BRCA1* e *BRCA2* em indivíduos com alto risco (cerca de 5% dos casos) é de cerca de 100% e isso permite, portanto, a realização de mastectomia profilática em indivíduos que herdaram o gene anormal e, de forma mais significativa ainda, reafirma a condição das mulheres que não possuem estes genes alterados. Exames de detecção de outras formas de câncer como, por exemplo, câncer de bexiga, estão em desenvolvimento com base no fato de que algumas células podem se soltar dos tumores. Técnicas de PCR podem amplificar o DNA de células tumorais livres encontradas em urina, sangue e fezes e que podem, então, ser examinadas para detecção de SNPs (possivelmente usando técnicas em larga escala de alto rendimento), perda de heterozigidade e instabilidade de microssatélites em genes supressores de tumor e oncogenes característicos. Apesar da não utilização em rotina, estes sistemas podem ser úteis para a detecção precoce de tumores e para o monitoramento de possível recorrência da doença.

O objetivo da genética clínica do câncer não é, atualmente, somente o desenvolvimento de programas de rastreamento capazes de detectar tumores em fases iniciais, mas é, também, a determinação da malignidade do tumor e de sua responsividade a um provável tratamento. Estudos com tumores colorretais mostraram que a formação de tumores malignos requer mutações em pelo menos quatro ou cinco genes, mas menos alterações estão presentes em tumores benignos. Estudos com tumores de glioblastoma demonstraram que o grau de metilação no gene da O⁶-metilguanina-DNA-metiltransferase (MGMT) pode prever a resposta à quimioterapia. A O⁶-metilguanina-DNA-metiltransferase é uma enzima de reparo de DNA que remove grupos alquilas tóxicos da posição O⁶ da guanina. O silenciamento epigenético da MGMT pela metilação de CpG no promotor foi associado a uma maior sobrevivência global em pacientes com glioblastoma que, além da radioterapia, receberam quimioterapia com um agente alquilante como a temozolomida. Altos níveis de atividade da MGMT em células tumorais criam um fenótipo resistente e, conseqüentemente, reduzem a eficácia do agente alquilante.

Neoplasia endócrina múltipla (MEN)

Nem todos os tumores ou neoplasias são malignos e alguns são encontrados em ambas as formas benigna e maligna, um fato demonstrado pelas Síndromes das Neoplasias Endócrinas Múltiplas (Cap. 41). Como o nome sugere, estes transtornos são caracterizados por tumores das glândulas endócrinas; eles são familiares e atualmente sua genética é bem conhecida. MEN1, caracterizada por tumores de hipófise, paratireoides e pâncreas, é herdada de forma dominante com alta penetrância. O gene envolvido está localizado no cromossomo 11, em 11q13, e codifica a proteína menina. A função exata da proteína permanece desconhecida, mas acredita-se que ela seja supressora de tumor, já que a maioria das mutações encontradas em pacientes com MEN1 parece resultar em perda de função. A patogênese segue a hipótese de Knudson, como descrita anteriormente, em que o desenvolvimento do tumor ocorre em indivíduos que herdaram o primeiro evento como uma mutação da linha germinativa no gene *MEN1* e o segundo evento é o resultado de uma mutação somática em uma célula endócrina relevante. Muitas mutações diferentes que contribuem para o surgimento do MEN1 têm sido descritas.

MEN2 também demonstra herança autossômica dominante e é composta por três subgrupos, sendo que todos os grupos têm em comum carcinoma medular da tireoide. No caso da MEN2, o gene responsável é o proto-oncogene *RET*, no cromossomo 10, que codifica um receptor com atividade de tirosina quinase. Porém, ao contrário da MEN1, as mutações do *RET* na linha germinativa resultam em ganho de função e o sítio da mutação parece ser crítico na determinação do local do tumor. Ainda, há também menos *loci* no gene *RET* nos quais uma pequena quantidade de mutações ativadoras pode ser encontrada e esta condição é de grande valor no diagnóstico molecular da MEN2 em contraste à grande quantidade de diferentes mutações no gene *MEN1* que causam a MEN1.

TERAPIA GÊNICA

A terapia gênica pode ser caracterizada de várias maneiras, mas, essencialmente, é a utilização de material genético introduzido para corrigir a doença, seja para substituir um produto gênico defeituoso, seja para corrigir um gene anormal. Ela não deve ser confundida com o tratamento de doença genética que, atualmente, ainda utiliza as terapias convencionais. Eticamente, a correção de anomalias genéticas por inserção de genes em células somáticas é semelhante a um transplante de órgãos. Entretanto, a terapia gênica nas células germinativas, situação em que os genes introduzidos poderiam ser transmitidos para futuras gerações, é universalmente aceita como antiética em seres humanos, embora a produção de animais transgênicos por introdução de genes em óvulos fertilizados seja amplamente utilizada para estudar a função e a regulação gênicas. Conseqüentemente, muitos países têm órgãos reguladores para supervisionar os programas de terapia gênica que se concentram na terapia gênica em células somáticas. Tais programas têm como alvos células, órgãos ou tecidos afetados pela doença sob investigação. A primeira substituição de um gene anormal em humano (para corrigir uma deficiência imunológica resultante da deficiência de adenosina deaminase) ocorreu em 1990 com sucesso limitado, já que, embora nenhum dos dez pacientes no estudo clínico tenha sido curado, pelo menos nenhum efeito adverso foi relatado. Desde este primeiro estudo clínico, a terapia gênica teve uma história difícil, mas o quadro tem melhorado desde a última edição deste livro: nos últimos cinco anos, cerca de 2.000 estudos clínicos foram aprovados. Como esta área está progredindo rapidamente, esta seção se destina a fornecer apenas uma visão geral dos princípios e problemas envolvidos.

Para ser um candidato adequado a uma potencial terapia gênica, é prerequisite essencial que o gene envolvido tenha sido clonado e sequenciado juntamente com todos os elementos reguladores e promotores apropriados. A próxima etapa requer um mecanismo de introdução do DNA terapêutico nas células-alvos adequadas e o tecido ou órgão afetado deve ser identificado e estar acessível. A introdução do DNA no alvo precisa de um vetor que pode ser viral (como os retrovírus ou adenovírus) ou não viral (como os lipossomos) e pode ser *ex vivo*, quando as próprias células do paciente são cultivadas com o vetor e depois reintroduzidas, ou *in vivo*, em que o vetor transformado é inserido diretamente no tecido ou órgão afetado. As técnicas de introdução *ex vivo* são geralmente preferidas, já que as células podem ser examinadas antes de sua reintrodução para garantir o sucesso da alteração desejada.

Com os vetores retrovirais, o genoma viral é integrado ao DNA das células infectadas após transcrição reversa do RNA viral em DNA. As desvantagens na utilização de retrovírus são, em primeiro lugar, a quantidade relativamente pequena de DNA que pode ser introduzida (inferior a ~ 7 kb) e, segundo, a incapacidade dos retrovírus em infectar células que não estão em divisão, o que limita sua utilização, já que pouquíssimos tipos celulares estão continuamente em divisão. Os adenovírus evitam estes problemas, já que eles podem carregar segmentos muito maiores de DNA e também são capazes de infectar células que não estejam se dividindo. Porém, os adenovírus são potencialmente imunogênicos. Na verdade, uma parte crucial do desenvolvimento de uma estratégia de terapia gênica é garantir que o vetor não gere nenhum efeito prejudicial. Um potencial perigo da terapia gênica que utiliza um vetor viral é o início de um câncer, se o gene inserido perturbar a função de um oncogene ou um gene supressor celular. Isto é chamado de mutagênese insercional e este efeito foi observado em estudos clínicos para o tratamento da síndrome de imunodeficiência combinada severa ligada ao X (SCID-XL) usando enriquecimento *ex vivo* de linfócitos de pacientes com um vetor gênico retroviral. Este estudo clínico foi considerado inicialmente bem-

sucedido, já que 9 dos 11 pacientes foram curados; porém, depois de um tempo, dois deles desenvolveram leucemia devido a uma ativação insercional do oncogene *LMO2*. Este resultado adverso levou à suspensão dos estudos clínicos de terapia gênica utilizando linfócitos. Este problema ocorre principalmente com a utilização de retrovírus e poderia ser evitado pela utilização de adenovírus. Porém, os adenovírus são imunogênicos e, ainda, contêm genes que podem estar envolvidos no processo de transformação maligna e, portanto, podem também induzir malignidade, porém por um mecanismo diferente dos retrovírus. Ainda não é possível determinar com precisão, até o momento, em qual sítio do genoma do hospedeiro o gene será introduzido: este processo é aleatório. No caso do estudo clínico com XL-SCID, a deflagração da ativação do oncogene pelas inserções ocorreu em algumas células apenas, mas estas células produziram clones que superaram os outros clones benéficos. Consequentemente, até que, ou a menos que, seja possível especificar precisamente o local de inserção ou evitar inserções prejudiciais, provavelmente os protocolos usando inserção aleatória de vetores não serão aprovados.

Outro problema da terapia gênica é que o gene normal introduzido deve ser capaz de expressar o seu produto normal em quantidades suficientemente efetivas na correção do distúrbio do hospedeiro. Surpreendentemente, verificou-se que genes funcionais podem ser transfectados no músculo esquelético por injeção direta, embora esta abordagem não pareça ser bem-sucedida para outros tecidos. Esta abordagem foi bem-sucedida no tratamento de hemofilia no qual um adenovírus expressando fator VIII foi injetado por via intramuscular. Os resultados encorajadores desta estratégia são provavelmente decorrentes do fato de que apenas um pequeno aumento na quantidade de fator VIII já proporciona um grande benefício clínico.

Os métodos não virais de terapia gênica incluem a utilização de DNA puro, isto é, a injeção direta de DNA nas células-alvo, e a utilização de lipossomos, vesículas aquosas com uma bicamada lipídica externa, como vetores para o DNA exógeno. Uma das vantagens dos métodos não virais é que eles não são imunogênicos e, portanto, são mais seguros. A utilização de DNA diretamente injetado é provavelmente mais útil quando uma pequena quantidade de produto terá um benefício significativo, como no exemplo do fator VIII. Os lipossomos são capazes de transportar grandes quantidades de DNA, mas a expressão do gene introduzido ocorre em curta duração, ou seja, é necessária a repetição do tratamento. Um desenvolvimento potencialmente útil de transferência mediada por lipossomos é a utilização de complexos de DNA-proteína concebidas para atingir receptores na superfície celular. O uso de uma proteína adequada e reconhecida pelos receptores celulares provoca a internalização das vesículas intracelulares do complexo. Estas vesículas são transportadas aos lisossomos onde o complexo é degradado e o gene liberado do complexo pode ser, então, expresso depois que ele conseguir escapar do lisossomo.

Células-tronco na terapia gênica

A correção de defeitos em células hematopoiéticas é de particular interesse porque as células-tronco na medula óssea são relativamente acessíveis e as doenças que podem ser corrigidas por transplante de medula óssea são candidatas óbvias para a terapia gênica. Devem-se ter em mente, porém, as dificuldades associadas à inserção aleatória dos vetores como descrito anteriormente. A terapia gênica nesta situação é mais viável na correção de deficiências enzimáticas como as doenças de Lesch-Nyhan e de Gaucher, nas quais o sucesso terapêutico pode ser obtido com níveis relativamente baixos de expressão gênica.

Os primeiros estudos com células-tronco estavam focados no uso de células embrionárias. Porém, estes estudos suscitaram preocupações éticas e estudos mais recentes mudaram o foco para a indução de pluripotência em células somáticas (as células chamadas iPS) como, por exemplo, fibroblastos, através da introdução de genes envolvidos na manutenção da pluripotência. A esperança para estas células iPS é que elas possam ser utilizadas em terapia autóloga em pacientes com doenças genéticas através da reintrodução nestes pacientes de células iPS corrigidas *in vitro*. Um dos principais alvos para a terapia gênica tem sido fibrose cística. Nesta doença, um dos efeitos mais prejudiciais é o resultado da ausência da proteína codificada pelo gene da fibrose cística nos pulmões e estudos indicam que a recuperação de cerca de 5 a 10% da expressão do gene normal seria suficiente para produzir uma resposta clínica benéfica. Um adenovírus que normalmente infecta células do epitélio respiratório foi explorado com sucesso como vetor para inserir estes genes, enquanto outros estudos clínicos utilizaram lipossomos ou vírus adeno-associados. Embora tenha sido demonstrada a ocorrência de transferência gênica nestes estudos, surgiram preocupações sobre a segurança de utilização de adenovírus, que podem causar reação imunológica e, em ambos os tipos de estudo, a expressão do gene foi também de curta duração. Se células-tronco, como as células iPS, fossem utilizadas, poder-se-ia evitar a necessidade de repetição do tratamento e reduzir, portanto, os riscos de uma reação imunológica.

Estudos clínicos pioneiros utilizando células-tronco como terapia gênica para corrigir formas raras de doenças oculares hereditárias demonstraram algum sucesso e são promissores para o futuro destas técnicas.

Terapia gênica no câncer

Um importante objetivo da terapia genética é o tratamento de câncer: mais de 60% dos estudos clínicos aprovados são voltados para esta área. Os projetos focam em vários aspectos do câncer e incluem a suplementação de genes supressores de tumor, inibição da expressão de oncogenes ativados e manipulação de células tumorais para promover a apoptose ou para torná-las vulneráveis ao sistema imunológico do hospedeiro, aumentando a sua antigenicidade. Estes estudos clínicos demonstram o potencial diversificado da terapia gênica.

Portanto, mesmo com o crescente e rápido avanço dos estudos realizados no campo da terapia gênica na última década, ainda há muitos problemas a serem superados antes que sua utilização na clínica médica torne-se frequente ou generalizada. Porém, o conhecimento adquirido a partir destes estudos é enorme e provavelmente basta um único avanço significativo para que a terapia gênica em câncer seja levada à prática clínica.

CONCLUSÃO

A genética molecular clínica tem avançado enormemente nos últimos anos, fato este demonstrado pelo aumento quase exponencial no estabelecimento de laboratórios de genética em hospitais de países desenvolvidos. A percepção da importância da genética molecular para o futuro da medicina no Reino Unido foi demonstrada pela publicação, em 2003, de um informe governamental do *Department of Health* – órgão responsável pelos assuntos relacionados à saúde pública do Reino Unido – com o título *Our Inheritance, Our Future*, que resultou em grandes injeções de dinheiro nos laboratórios de genética do NHS para financiar o investimento em novas tecnologias e pessoal e foi seguido por um documento revisado em 2011.

Os avanços dos últimos dez anos talvez não tenham ocorrido na direção inicialmente prevista, mas alguns dos mais surpreendentes avanços foram em tecnologia. Surpreendentemente, algumas técnicas, como a dos *chips* de DNA e microarranjos, estão sendo mais lentamente transferidas para o uso clínico de rotina do que se poderia esperar devido quase que certamente aos custos das plataformas analíticas e de consumo que não caíram tão rapidamente quanto o esperado. Porém, outras tecnologias, como CSCE e PCR em tempo real, tornaram-se rotina e a velocidade com que o sequenciamento de nova geração está sendo aplicado à genética clínica é notável. Consequentemente, as previsões de disponibilidade de técnicas em larga escala acompanhadas de métodos rápidos de análise dos resultados tornaram-se uma realidade – e este desenvolvimento tecnológico ainda está sendo extremamente útil para mais descobertas científicas na área.

A terapia gênica está começando mais uma vez a reviver sua promessa inicial com a publicação de resultados promissores e o surgimento de soluções mais seguras. Por outro lado, a farmacogenética tem crescido muito mais lentamente do que o previsto, apesar de evidências que mostram que a genotipagem preditiva pode evitar reações adversas a fármacos. As razões para este crescimento lento permanecem incertas, mas a complexidade inesperada da relação entre genótipo e fenótipo pode desempenhar um papel importante.

A ênfase nos próximos anos será provavelmente no “mais e mais rapidamente”, isto é, o aumento da capacidade laboratorial para análise molecular e o aumento da velocidade de geração e análise dos resultados. Em termos de inovação, áreas como a análise direta do DNA livre no plasma podem muito bem começar a fazer parte do laboratório clínico.

O papel da biologia molecular em doenças poligênicas e multifatoriais está recebendo muita atenção, especialmente porque estas são doenças (diabetes, hipertensão, doença cardíaca) que afetam uma grande proporção da população. Próxima à biologia molecular está a crescente área da epigenética, uma área que examina caracteres hereditários que não são o resultado de alterações na sequência de DNA. Um mecanismo para este tipo de herança é a metilação.

Outras áreas que atualmente estão encontrando seu caminho para o laboratório clínico são a análise de expressão e a proteômica. Na sua forma mais simples, a análise da expressão (algumas vezes chamada de “transcritômica”) examina os produtos dos genes através da criação de cDNA a partir de mRNA de um gene (geralmente por PCR com transcriptase inversa – rtPCR) e clonagem destas moléculas de cDNA em vetores a partir dos quais os produtos proteicos podem então ser expressos e estudados. A análise de expressão emprega tecnologia de microarranjos para examinar misturas heterogêneas, geralmente de mRNA ou cDNA, para comparar a expressão em tecidos diferentes. Área digna de um livro próprio, a proteômica conduz a análise de expressão a um passo adiante, já que ela tem como objetivo a análise de misturas complexas de proteínas, isto é, a análise de mRNAs expressos que são de fato traduzidos. Nem todos os mRNAs são traduzidos em produtos proteicos e alguns sofrem alterações pós-traducionais. A proteômica permite a identificação de alterações na abundância relativa das proteínas expressas, bem como identificação de sua estrutura e função usando técnicas de espectroscopia de massa, em particular a espectrometria de massa por dessorção/ionização a laser auxiliada por matriz (MALDI-TOF MS). Espera-se que esta técnica seja particularmente valiosa não só no estudo de câncer (p. ex., câncer da bexiga), mas também no seu diagnóstico e tratamento.

A biologia molecular clínica tem avançado muito nos últimos anos, mas ainda há muito para avançar.

AGRADECIMENTOS

O autor gostaria de agradecer a ajuda inestimável das equipes do Bristol Genetics Laboratory, do North Bristol NHS Trust e de David Halsall, do Department of Clinical Biochemistry, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido, na preparação da edição anterior deste capítulo. O capítulo baseia-se, com permissão, naquele escrito pelo Dr. Michael Norman do Department of Medicine, University of Bristol, para a primeira edição deste livro.

GLOSSÁRIO

A jusante sequências adiante na direção da expressão ($5' \rightarrow 3'$)

A montante sequências localizadas na direção oposta à transcrição ($3' \rightarrow 5'$)

Alelo formas alternativas de um gene no mesmo locus

Animal transgênico animal no qual ocorre inserção de um gene exógeno

Característica qualquer caráter ou propriedade fenotipicamente detectável

cDNA DNA complementar a uma molécula de mRNA

Célula germinativa gametas ou seus precursores

Célula haploide uma célula que contém uma cópia de cada cromossomo

Célula somática todas as células do corpo, exceto os gametas

Clonagem posicional clonagem de um gene após a determinação de sua posição cromossômica por análise de ligação sem o conhecimento de sua função

Clone uma linhagem celular derivada de uma única célula ou sequências gênicas propagadas por técnicas de DNA recombinante

Codominante pertencente a dois alelos, ambos expressos em um heterozigoto

Desequilíbrio de ligação associação de dois *loci* que é mais frequente do que predita por chance.

Diploide complemento cromossômico com duas cópias de cada cromossomo (como em células humanas normais nas quais o número diploide é 46)

Dominante um alelo que manifesta seu efeito fenotípico em heterozigotos

Elemento ativador uma sequência de DNA reguladora que pode funcionar para a estimular a transcrição de um gene independente de sua posição ou orientação relativa àquele gene

Enzima de restrição enzima que cliva o DNA em sequências específicas

Epigenético(a) caracteres herdáveis (p. ex., aqueles causadas por metilação no gene) que não são dependentes em alterações na sequência de DNA

Exoma todos os éxons em um genoma

Éxon qualquer segmento de um gene interrompido que está presente no mRNA maduro

Expressividade variabilidade na gravidade de uma característica genética

Fenótipo características observáveis de um indivíduo

Gameta célula haploide gerada por meiose (espermatozoide ou óvulo)

Gene supressor de tumor gene que regula negativamente o crescimento e cuja inativação pode levar ao crescimento descontrolado de uma célula

Genoma conjunto completo de informação genética de um indivíduo

Haplótipo um grupo de alelos intimamente ligados que são herdados como uma unidade individual

Heterozigoto composto indivíduo com dois alelos mutantes diferentes no mesmo locus

Heterozigoto indivíduo com alelos diferentes (geralmente um normal e um mutante) em um dado – nos cromossomos homólogos

Homozigoto indivíduo que tem o mesmo alelo em um dado – nos cromossomos homólogos

Hot spot sítio com uma alta frequência de mutações ou de recombinação

Imprinting diferenças na expressão de genes dependendo da origem parental

Íntron qualquer segmento de um gene interrompido transcrito, mas removido durante a formação do mRNA maduro

Ligação dois ou mais *loci* em um mesmo cromossomo que estão suficientemente próximos e, portanto, não segregam de forma independente na prole

Locus localização única em um cromossomo de um gene ou de qualquer sequência particular de DNA

Meiose uma série de duas mitoses modificadas que geram gametas haploides a partir de uma célula diploide

Microssatélite sequências polimórficas em decorrência de um número variável de repetições em tandem de uma sequência curta de dois, três ou quatro nucleotídeos

Minissatélite sequências polimórficas em decorrência de um número variável de repetições em tandem de uma sequência curta de dez ou mais nucleotídeos

Mitose processo de divisão em células somáticas

Mutação de deslocamento de quadro de leitura mutação resultante de inserções ou deleções de bases (mas não múltiplas de três) que altera o quadro de leitura de um mRNA

Mutação pontual alterações na sequência de DNA que envolvem apenas um único par de bases

Mutação uma alteração herdável no material genético

Northern blot técnica de transferência de RNA para uma membrana para detecção subsequente

Número variável de repetições em tandem (VNTR) sequências de minissatélites e microssatélites com polimorfismo no número de repetições

Oncogene gene envolvido no desenvolvimento celular capaz de causar transformação para uma célula tumoral

PCR multiplex reações simultâneas de PCR realizadas com a utilização de mais de um par de *primers* na mistura de reação

Penetrância frequência com a qual um genótipo é expresso

Perda de heterozigosidade (LOH) homozigosidade (em uma célula tumoral ou somática) quando o estado constitucional for heterozigoto

Poligênico(a) característica influenciada pelos efeitos cumulativos de muitos genes em diferentes *loci*

Polimorfismo balanceado um polimorfismo que é estável na população

Polimorfismo do tamanho de fragmentos de restrição (RFLP) polimorfismo no tamanho de fragmentos produzidos por digestão do DNA com uma enzima de restrição

Polimorfismo ocorrência de dois ou mais alelos em um dado – em frequências significantes na população

Portador um indivíduo que é heterozigoto para um gene recessivo

Promotor região do DNA à qual a RNA polimerase se liga antes do início da transcrição

Reação em cadeia de polimerase (PCR) técnica para amplificar uma sequência específica de DNA

Recessivo alelo que produz um efeito fenotípico somente quando presente no estado homozigoto

Recombinação troca de informações entre cromossomos homólogos durante a meiose

Retrovírus vírus de RNA que utiliza a transcriptase reversa para sua inserção no DNA de uma célula hospedeira

RNA mensageiro (mRNA) sequência de RNA transcrita a partir de um gene que, após processamento, codifica uma proteína

Selvagem alelo que é mais frequente nas populações naturais; agora ele é chamado de “normal”

Sonda fragmento marcado de DNA utilizado para identificar sequências complementares por hibridização

Southern blot técnica de transferência de fragmentos de DNA para uma membrana após eletroforese

Tradução conversão da mensagem de um mRNA em uma proteína

Transcrição produção de mRNA a partir de um molde de DNA

Transfecção incorporação de um DNA exógeno em uma célula

Transformação conversão de células para um estado de crescimento irrestrito como as células tumorais

Vetor qualquer plasmídeo, fago etc. no qual DNA exógeno pode ser inserido para clonagem

Western blot transferência de proteínas para uma membrana após eletroforese

Leitura complementar

Em um assunto que muda tão rapidamente quanto este, qualquer bibliografia pode se tornar obsoleta muito rapidamente e, portanto, esta é curta em relação aos textos. Portanto, estão listados aqui apenas aqueles que provavelmente formam um “núcleo” valioso para o assunto. Nesta bibliografia os leitores são também direcionados à Internet onde as informações podem ser encontradas de forma muito mais atualizadas; estão listados aqui *websites* que são importantes pontos de partida para uma busca mais detalhada. Os leitores também devem consultar regularmente as revistas adequadas, muitas das quais estão disponíveis *online*, especialmente para aplicações tecnológicas.

Fundamentos

Strachen T, Read PR. Human molecular genetics. 4th ed. London: Garland Science; 2011.

Texto essencial que cobre os princípios da genética molecular; bem referenciado.

Turnpenny P, Ellard S. Emery's elements of medical genetics. 14th ed. London: Elsevier; 2012.

Texto altamente recomendado para aspectos clínicos, que aborda citogenética e doenças genéticas moleculares com um capítulo útil sobre questões éticas.

Young ID. Medical genetics. Oxford: Oxford University Press; 2005.

Embora seja um pouco antigo, este é um texto introdutório altamente recomendado que utiliza publicações científicas seminais e estudos de casos que ilustram efetivamente os assuntos abordados.

Recursos da Internet

The British Society for Human Genetics. <http://www.bshg.org.uk>.

Um lugar excelente para começar: é possível realizar buscas neste website que possui muitos links para outros importantes websites e para revistas científicas online úteis na área de genética.

OMIM database, acessado através do NCBI website (PubMed). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

O OMIM é muito útil para a obtenção de informações sobre doenças mendelianas. Este banco de dados contém entradas para a maioria das doenças e genes; cada entrada é repleta de referências a artigos científicos. O website do NCBI é também o ponto inicial para links que levam a outros bancos de dados, p. ex., bancos de dados de estruturas proteicas, e é o melhor ponto inicial para pesquisa na literatura científica.

Revistas científicas

Clinical Chemistry. The Journal of the American Association of Clinical Chemistry (AACC).

Agora com o subtítulo “International Journal of Molecular Diagnostics and Laboratory Medicine”, esta revista é uma fonte excelente de informações atualizadas sobre técnicas moleculares emergentes e suas aplicações que também tendem a ser particularmente relevantes aos bioquímicos clínicos.

Nature Genetics

Revista científica da família “Nature” dedicada à genética.

Bioquímica forense

Robert J. Flanagan • Sarah Belsey • Terhi Launiainen

CONTEÚDO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO

AMOSTRAS E AMOSTRAGEM

INTOXICAÇÃO POR SUBSTÂNCIAS ENDÓGENAS

γ-Hidroxibutirato

Insulina

Magnésio

Sódio

BIOQUÍMICA *POSTMORTEM*

Humor vítreo

PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS

Reações anafiláticas/anafilactoides

Diabetes

Afogamento

Hipotermia/hipertermia

Inflamação

Morte súbita

INTRODUÇÃO

A bioquímica forense pode ser definida como a aplicação de ensaios bioquímicos a serviço dos tribunais. A análise de DNA para identificação humana e os métodos para a detecção de evidências de vestígios, tais como as reações de Kastle-Mayer (fenolftaleína/peróxido de hidrogênio) e luminol utilizadas para detectar a presença de sangue, são alguns exemplos. O objetivo desse capítulo, no entanto, é discutir os exames laboratoriais em vez dos métodos. Muitos desses exames são procedimentos laboratoriais padrão, enquanto outros são específicos para o trabalho forense.

Os mais diversos casos forenses podem ser auxiliados por laboratórios de bioquímica clínica e, como em vários outros casos, os resultados dos exames geralmente só podem ser apropriadamente interpretados quando todas as evidências disponíveis forem conjuntamente consideradas. A bioquímica *postmortem* é importante na investigação da causa de morte em algumas mortes aparentemente naturais, como, por exemplo, em mortes por cetoacidoses diabética e alcoólica, mortes relacionadas à resposta prolongada ao estresse (p. ex., hipotermia) e no diagnóstico de doenças como o infarto do miocárdio recente, condição difícil de ser diagnosticada por exame físico. Há uma sobreposição consideravelmente clara entre toxicologia clínica e forense em que algumas substâncias endógenas podem ser usadas como venenos (p. ex., cloreto de sódio,

cloreto de potássio e insulina) e, em alguns casos, pode surgir uma suspeita de envenenamento por causa de resultados bioquímicos alterados (Tabela 44.1).

TABELA 44.1 Algumas investigações laboratoriais comumente solicitadas para amostras de sangue que podem gerar suspeita de envenenamento

Investigação	Causa possível de elevação	Causa possível de redução
Sódio	MDMA ^a (hipertermia maligna), sais de sódio	Diuréticos, intoxicação hídrica (aguda e crônica), MDMA (muito raro)
Potássio	Digoxina, sais de potássio	Diuréticos, laxantes (ambos crônicos), insulina, salbutamol, sulfonilureias, teofilina
Glicose	Salicilatos, teofilina	Etanol (especialmente em crianças), insulina, salicilatos, sulfonilureias, valproato
Cálcio	–	Etilenoglicol, fluoretos, sais de magnésio
Cloro	Brometo ou organobromados (na realidade, interferência no método)	–
Lactato	Etilenoglicol (artefato em alguns analisadores de gases sanguíneos)	–
Magnésio	Sais de magnésio	–
Razão normalizada internacional (RNI, tempo de protrombina)	Raticidas anticoagulantes (varfarina, brodifacoum), paracetamol (marcador de lesão hepática precoce)	–
Hiato aniônico ([Na ⁺] + [K ⁺]) – ([HCO ₃ ⁻] + [Cl ⁻])	Etanol, etilenoglicol, sais de ferro, isoniazida, metanol, metformina, paraldeído, salicilatos, tolueno (crônico)	–
Hiato osmolar ^b	Acetona, etanol, etilenoglicol, metanol, 2-propanol, soluções hipertônicas i.v. (p. ex., manitol)	–

^aMetilenedioximetanfetamina

^bOsmolalidade medida (depressão do ponto de congelamento) – osmolalidade calculada. Osmolalidade calculada = 2([Na⁺]+[K⁺] + ureia + glicose (tudo expresso em mmol/L)

A bioquímica forense tem um papel importante na investigação de mortes e ferimentos graves que ocorrem em ambiente hospitalar. Crimes cometidos dentro de um hospital podem envolver envenenamento e podem ser classificados como homicídio doloso (intenção de matar), homicídio culposo (sem intenção de matar), tentativa de homicídio e envenenamento proposital (normalmente de uma criança ou um parente idoso). A intoxicação iatrogênica pode variar de pequenos erros na administração de medicamentos a situações catastróficas como, por exemplo, asfixia causada por um erro anestésico. Os resultados de uma análise, as amostras residuais ou não utilizadas ou mesmo o equipamento usado para administrar o medicamento podem ser requisitados pelos peritos forenses. Por isso, em todos casos, é importante que o manuseio e a identificação da amostra e o armazenamento dos registros laboratoriais sejam cuidadosamente realizados. O padrão de preenchimento de formulários de solicitação e identificação da amostra ainda é muito precário em alguns hospitais. Isso pode causar muitos problemas se as amostras forem solicitadas pela polícia ou pelo legista. O conhecimento das limitações dos métodos analíticos utilizados também é importante – um ensaio enzimático para detecção de etanol não é tão seletivo quanto uma cromatografia gasosa associada à técnica de análise do espaço livre, por exemplo.

Um problema prático é que as amostras podem ser coletadas, os exames podem ser realizados e os resultados podem ser divulgados antes de a necessidade de investigação forense tornar-se aparente. Outro problema é que tudo o que pode estar disponível são amostras coletadas após a morte (Quadro 44.1), embora, em geral, só seja mesmo necessária a informação sobre a concentração de uma substância antes ou no momento da morte. Nesse caso, a probabilidade de alteração agonal ou devida ao *postmortem* e, de fato, a contaminação da amostra durante a coleta, devem ser levados em consideração na interpretação dos resultados. Um problema associado é que frequentemente não há valores de referência para fluidos como o humor vítreo, o fluido pericárdico ou o líquido sinovial, já que tais amostras são, para efeitos práticos, raramente disponíveis durante a vida, com exceção de animais de laboratório. A validação do método utilizado também é comprometida por essa mesma falta de material de referência. Além disso, o tempo necessário para a estabilização do analito entre plasma e, por exemplo, humor vítreo, permanece desconhecido durante a vida.

QUADRO 44.1

Tanatoquímica

A bioquímica *postmortem* é chamada algumas vezes de “tanatoquímica” (do grego, *Thanatus*, personificação da morte na mitologia grega).

É claro que o laboratório também pode estar sujeito à investigação forense se um erro laboratorial de qualquer natureza estiver sob o escrutínio dos tribunais (Quadro 44.2). Exemplos aqui incluem o uso de análises inadequadas, análises atrasadas, mistura de amostras e erros nos relatórios como, por exemplo, o uso de unidades inadequadas. Em todos os casos, é

melhor escrever as unidades na íntegra como, por exemplo, “miligramas por litro”, em vez de usar símbolos na preparação de relatórios para os tribunais. O laboratório deve fornecer clara orientação quanto à importância de um resultado, especialmente quando podem ser utilizadas unidades diferentes. Pacientes já morreram quando resultados de concentração de paracetamol expressos em mg/L foram interpretados como mmol/L. As unidades de massa do sistema internacional de unidades (SI) devem ser usadas para drogas, com exceção de lítio, tiroxina e metotrexato; nesses casos, devem ser utilizadas unidades molares. Para metais/oligoelementos e para o álcool (etanol), podem-se utilizar tanto unidades molares quanto unidades de massa. No entanto, para fins forenses, incluindo os regulamentos que regem a exposição ocupacional ao chumbo, unidades de massa são muitas vezes a regra e o laboratório deve estar atento ao fornecer a interpretação dos resultados. Para fins clínicos, a concentração do etanol é frequentemente expressa em unidades de massa unidades por litro (mg/L), mas, para fins forenses, pelo menos no Reino Unido, o etanol ainda é expresso como 100 mg/mL (mg%).

QUADRO 44.2

Vermelho ou morto?

Um homem de 64 anos com uma longa história de problemas médicos, incluindo diabetes tipo 2, foi internado no hospital por volta das 17h com uma história de 2 dias de diarreia. Uma amostra de sangue foi solicitada no momento da internação para avaliação de eletrólitos e da função renal. No entanto, a realização da flebotomia foi difícil; o sangue foi obtido na sexta tentativa (22h12). Os resultados foram de sódio 128 mEq/L, potássio 8,2 mEq/L, ureia 220 mg/dL e creatinina 6,7 mg/dL. Os resultados já eram conhecidos no laboratório às 23h40, mas eles não foram relatados porque a amostra estava hemolisada. Em vez disso, o laboratório pediu urgentemente uma nova coleta de material.

No entanto, a obtenção urgente de uma segunda amostra nem foi tentada devido à dificuldade para obtenção da primeira amostra. O paciente desmaiou por volta das 1h10 no dia seguinte. A ressuscitação não teve sucesso. As altas concentrações de ureia e creatinina indicaram que o paciente estava com insuficiência renal por algumas horas antes de morrer e, se os resultados da ureia e da creatinina tivessem sido mostrados juntamente com o de potássio, o clínico atentar-se-ia para a possibilidade de uma hipercalemia potencialmente fatal e teria aventado a probabilidade de contribuição da hemólise para o potássio elevado no contexto clínico adequado.

A análise retrospectiva desses fatos leva à conclusão de que deveriam ser tomadas medidas adequadas para reduzir o potássio plasmático. Insulina, salbutamol nebulizado e/ou hemodiálise (dependendo da condição clínica do paciente e das instalações disponíveis) teriam sido os tratamentos de escolha.

AMOSTRAS E AMOSTRAGEM

A informação gravada no recipiente da amostra no momento da coleta da amostra deve incluir identificação (nome e sobrenome), data de nascimento, número do paciente ou do *postmortem*, data e hora da coleta. Essas informações, juntamente com os detalhes sobre o local de coleta no trabalho *postmortem*, o tipo de amostra (incluindo uma nota de qualquer conservante) e quaisquer outras informações pertinentes devem ser registradas em um formulário de solicitação de exame (Quadro 44.3). A data e a hora do recebimento de todas as amostras pelo laboratório devem ser registradas e um número de identificação único deve ser atribuído a cada caso. Qualquer amostra residual deve ser mantida em segurança a -20°C ou em temperaturas inferiores até que a investigação do incidente seja concluída.

QUADRO 44.3

Informações que devem acompanhar uma solicitação para a bioquímica ou a toxicologia forense

- Nome, endereço e número de telefone do médico/patologista e/ou do legista e endereço para onde o relatório e a fatura devem ser enviados. Um número de identificação (referência) *postmortem* pode ser apropriado
- Circunstâncias do incidente (incluindo cópia do atestado de óbito constando morte súbita, se disponível)
- Histórico médico, incluindo prescrição atual ou recente de medicamentos e detalhes sobre se o paciente sofria de qualquer doença infecciosa potencialmente grave como hepatite ou tuberculose
- Informações sobre a causa provável e tempo estimado de ingestão e/ou morte e sobre a natureza e quantidade de quaisquer substâncias implicadas
- Se o paciente foi tratado no hospital, um resumo das observações hospitalares relevantes deve ser fornecido incluindo detalhes sobre o tratamento de emergência e drogas administradas tanto terapêuticamente quanto incidentalmente durante os procedimentos investigativos
- Informações sobre ocupação/passatempos
- Uma cópia do relatório patológico preliminar, se disponível

No trabalho forense, é importante ser capaz de garantir a identidade e integridade da amostra desde o momento da coleta até a comunicação dos resultados, embora esse ideal muitas vezes não seja alcançado na prática de um laboratório clínico normal. “Cadeia de custódia” é um termo usado para o processo de manutenção e documentação do histórico da amostra (Quadro 44.4). Os procedimentos para o armazenamento adequado de amostras que podem ser necessárias para análise forense e para autorização e documentação da liberação dessas amostras a pedido de um médico legista, por exemplo, também devem estar funcionando corretamente. Idealmente, as amostras devem ser protegidas durante o transporte através do uso de lacres invioláveis e devem ser apresentadas pessoalmente ao laboratório pelo médico legista ou por outro investigador. Caso as amostras estejam armazenadas em temperaturas de -5°C a -70°C , devem ser tomadas precauções básicas para preservar a integridade da amostra, incluindo a rotulagem (quando congelados, tubos de vidro se quebram se estiverem totalmente cheios).

As exigências do *Human Tissue Act*, do Reino Unido, ou de outra legislação aplicável em matéria de retenção e armazenamento de amostras patológicas, devem ser atendidas.

QUADRO 44.4

Documentos da cadeia de custódia

- Nome do indivíduo que coleta a amostra
- Nome de cada pessoa ou entidade que, subsequentemente à coleta, tenha a custódia da amostra e detalhes de como essa amostra foi armazenada
- Data e hora em que a amostra foi coletada ou transferida
- Número de identificação da amostra ou do *postmortem*
- Nome e data de nascimento do sujeito ou do cadáver
- Breve descrição da amostra
- Registro da condição dos selos invioláveis

INTOXICAÇÃO POR SUBSTÂNCIAS ENDÓGENAS

Muitos analitos de interesse toxicológico (e dos seus metabólitos) também ocorrem naturalmente no organismo e, conseqüentemente, intervalos de referência, valores de corte ou outros meios para delinear uma fonte exógena para o(s) composto(s) de interesse devem ser aprovados. Exemplos incluem acetona, monóxido de carbono (medido como % de carboxi-hemoglobina), etanol, γ -hidroxibutirato (GHB), insulina, ferro, potássio, sódio e testosterona.

Atletas continuam a abusar da testosterona e esse continua a ser o caso mais comum relatado pelos laboratórios credenciados pela Agência Mundial Anti-Doping; a prática normalmente é detectada pela demonstração de uma proporção elevada entre testosterona e epitestosterona e por procedimentos para assegurar que essa proporção não seja “natural” para um atleta em particular. Numerosas outras substâncias endógenas têm sido utilizadas na tentativa de melhorar o desempenho ou de mascarar o uso de outras substâncias no esporte, mas uma discussão mais detalhada sobre esse tema está além do escopo desse capítulo.

γ -Hidroxibutirato

O γ -hidroxibutirato (GHB) e seus precursores γ -butirolactona (GBL) e 1,4-butanodiol são usados para melhorar o desempenho atlético, como drogas recreativas e algumas vezes para facilitar crimes sexuais (incluindo estupro). Assim como acontece com o álcool, deve-se sempre considerar a ingestão voluntária (Quadro 44.5). A exposição ao γ -hidroxibutirato também pode surgir de fontes inesperadas (Quadro 44.6). A substância é praticamente inodora e insípida e tem uma meia-vida plasmática curta (aproximadamente 20 min), o que torna difícil a detecção de sua administração sub-reptícia. A quantificação é necessária pois o GHB é um composto endógeno. Para tentar diferenciar a excreção do GHB endógeno da administração deliberada de GHB/GBL, recomenda-se um valor de corte de 10 mg/L na urina. Excepcionalmente, o valor de corte da concentração urinária parece mais confiável do que uma dosagem de GHB plasmático. No entanto, aproximadamente 12h após a ingestão de GHB, a concentração urinária é geralmente < 10 mg/L. Para sangue *postmortem*, o valor de corte geralmente considerado é de 50 mg/L por causa da probabilidade de produção de GHB *postmortem*.

QUADRO 44.5

Administração sub-reptícia de GHB?

Um homem e uma mulher se conheceram em uma festa. Eles passaram a noite juntos e pegaram um táxi para a casa da mulher por volta da meia-noite. Ela não se lembrava mais dos acontecimentos ocorridos antes de ela acordar e achar que teve relações sexuais com o homem. Ela relatou o incidente suspeito à polícia e forneceu amostras de sangue e urina (conservadas em flúor) 20 horas após o incidente. Canabinoides e GHB (30 mg/L) estavam presentes na urina. GHB não foi detectado nem no sangue (limite de detecção de 5 mg/L) nem em recipientes de bebidas (copos etc.) em sua casa.

O homem foi preso e acusado de estupro no dia em que o incidente foi relatado. Uma garrafa de “Lucozade” em sua posse continha cerca de 20% (w/v) de GHB. No entanto, embora ele tenha sido considerado culpado de estupro, a mulher admitiu mais tarde a ingestão prévia e voluntária de GHB.

QUADRO 44.6

Menina quase morta por um brinquedo com “GHB”

Uma menina de 7 anos quase morreu depois de comer algumas bolinhas de brinquedo. Ela sofreu intoxicação grave. As esferas eram revestidas com 1,4-butanodiol, um precursor de GHB. A menina disse que ela comeu as bolinhas pensando que eram doces: elas tinham gosto de marzipan. Seis crianças na Austrália e na Nova Zelândia e duas nos EUA precisaram de tratamento hospitalar depois de engoli-las. As bolinhas, fabricadas na China, poderiam ser dispostas para tomar a forma que a criança desejasse e se unirem quando molhadas com água. Meio milhão de brinquedos da Bindeez foram recolhidos no Reino Unido/ Irlanda em Novembro de 2007.

Insulina

A insulina endógena é secretada conjuntamente com o peptídeo C. Teoricamente, portanto, no caso de administração suspeita de insulina exógena que não tem peptídeo C, a razão entre os dois analitos pode ser útil como um indicador da fonte de insulina. No entanto, os imunoenaios disponíveis comercialmente têm respostas altamente variáveis para os diferentes tipos de insulina e isso faz com que a proporção insulina: peptídeo C seja extremamente difícil de ser interpretada. A enzima degradadora de insulina (IDE) pode ser encontrada amplamente em vários tecidos e células, incluindo eritrócitos, e, portanto, a análise de amostras hemolisadas, incluindo amostras *postmortem*, pode gerar resultados falsos. A utilização de diferentes anticoagulantes para conservar amostras também está associada às diferenças nos resultados de insulina plasmática. A presença de insuficiência hepática ou renal ou de anticorpos endógenos anti-insulina ou anti-proinsulina (análogos aos problemas analíticos encontrados nos ensaios de detecção de digoxina após administração de fragmentos Fab do anticorpo anti-digoxina) pode ser possível fonte de erros adicionais (Cap. 17).

O peptídeo C plasmático é estável durante apenas ~ 2-3 semanas a -20°C e durante até 6 meses à temperatura de -80°C , enquanto a insulina plasmática é mais estável (~ 5h à temperatura ambiente, ~ 1 semana a 4°C e vários meses a -20°C). Por outro lado, o peptídeo C não é degradado pela IDE. Os anticorpos anti-insulina ligam-se à proinsulina através da sua porção insulínica e isso faz com que a remoção desses anticorpos da circulação seja retardada. Por causa da reação cruzada com pró-insulina em alguns imunoenaios para detecção de peptídeo C, a ligação da pró-insulina aos anticorpos anti-(pro) insulina pode interferir no resultado.

O assassinato ou suicídio por insulina é difícil de ser diagnosticado e comprovado (Quadro 44.7). A demonstração imunológica ou a medição de uma concentração elevada de insulina no tecido ao redor do local de injeção em comparação com um local de controle pode ajudar a apoiar o diagnóstico. Ao contrário da maioria dos métodos puramente imunológicos, a espectrometria de massa em *tandem* com cromatografia líquida (LC-MS/MS) consegue diferenciar a insulina humana dos seus derivados sintéticos. Além de seu uso no controle de *doping*, esse método tem sido aplicado ao material *postmortem* relacionado a um caso de intoxicação por insulina.

QUADRO 44.7

O desastre de Grantham

Fevereiro a abril de 1991: três crianças morreram subitamente na enfermaria 4 no Grantham and Kesteven Hospital. Outro bebê morreu em casa logo após a alta. Outros nove pacientes desmaiaram inesperadamente, alguns mais de uma vez. Todos, exceto um, foram transferidos com urgência para a UTI pediátrica. As investigações clínicas e *postmortem* foram inconclusivas. Um paciente teve três ataques de hipoglicemia na enfermaria 4 e suspeitou-se de intoxicação por insulina. Em 12 de abril, um resultado muito alto de insulina e muito baixo de peptídeo C foi relatado em uma amostra de sangue coletada em 28 de março. Em 30 de abril, a polícia foi chamada para investigar situações contínuas de emergência (que incluiu mais de uma morte). Em novembro de 1991, a enfermeira Beverly Allitt, 26 anos, foi acusada de quatro assassinatos, nove tentativas de homicídio e nove acusações de graves lesões corporais. Ela também foi acusada de tentativa de assassinato de dois pacientes adultos enquanto ela trabalhava em sua ala antes de ir para a enfermaria infantil. Potássio e lidocaína foram implicados em alguns dos crimes ocorridos na enfermaria 4. Em 1993, ela foi condenada por quatro assassinatos, três tentativas de homicídio e por seis acusações de lesões corporais graves. Ela não foi considerada culpada em relação às acusações sobre os pacientes adultos. Como em todos os casos de envenenamento criminoso, grande parte das provas foi circunstancial. A história de Allitt mostrou que ela sofria de transtorno factício (Síndrome de Munchausen).

Magnésio

A intoxicação por magnésio é rara e geralmente ocorre administração intravenosa. A confusão sobre unidades não é incomum (Quadro 44.8). As características clínicas da superdosagem de magnésio podem incluir sonolência, perda de consciência, perda de tônus muscular e parada cardiorrespiratória. A concentração plasmática de magnésio em adultos saudáveis varia entre 0,7 e 1,3 mmol/L. Manifestações de toxicidade são relatadas em concentrações plasmáticas de magnésio entre 3,5 e 5,0 mmol/L e parada cardiorrespiratória pode ocorrer em concentrações maiores do que 8,5 mmol/L. Durante a vida, a concentração de magnésio é maior no interior das células (proporção célula:plasma de aproximadamente 4:1). Portanto, as concentrações de magnésio em sangue total são um pouco superiores aos níveis plasmáticos. Doses de sulfato de magnésio de até 4 g (16 mmol de íons de magnésio) são às vezes administradas para o controle de convulsões.

QUADRO 44.8

Foi envenenamento?

Um homem de 57 anos apresentou-se ao hospital queixando-se de dor no peito e tonturas. Ele estava suado e tonto (frequência cardíaca de 230/min). Foi diagnosticada taquicardia e três tentativas frustradas de cardioversão elétrica foram feitas. Sua condição se deteriorou.

O pessoal da cardiologia aconselhou, nesta fase, a administração de 8 mmol de íon magnésio de forma lenta por via intravenosa seguida de administração adicional de magnésio por infusão. Nesse caso, realizou-se uma administração intravenosa lenta de 8 g de sulfato de magnésio (32 mmol de íons magnésio), após o qual o paciente queixou-se de sentir calores e indisposição. Ele estava visivelmente quente e suado e sofreu uma parada cardíaca. Após 13 ciclos de ressuscitação cardiopulmonar e administração de cloreto de cálcio para reverter a possível toxicidade do magnésio, ele foi declarado morto cerca de 2 horas após sua entrada no hospital.

A concentração de magnésio no sangue total foi de 3,64 mg/dL em uma amostra obtida na admissão e foi 6,5 – 8,6 mg/dL em três amostras obtidas após a administração de sulfato de magnésio, mas antes da morte. Esses últimos resultados forneceram provas para apoiar o relatório de superdosagem acidental de

magnésio, mas as concentrações de magnésio no sangue são semelhantes às obtidas em pacientes que receberam magnésio para controlar as convulsões.

No exame *postmortem*, no dia seguinte, as concentrações de magnésio no sangue total femoral foram de 24 mg/dL e no humor vítreo (cada olho separadamente) foram de 1,1 – 3,5 mg/dL. No tribunal, sugeriu-se que:

1. O resultado de magnésio no sangue *postmortem* pode ter sido afetado por alterações *postmortem*.
2. A média dos resultados do humor vítreo (2,3 mg/dL) era compatível com os resultados após a superdosagem *antemortem*, já que o magnésio do humor vítreo provavelmente reflete o magnésio plasmático
3. Embora a relação temporal entre a administração de magnésio e o evento fatal possa sugerir uma relação causal, não havia provas toxicológicas ou cardiológicas do envenenamento fatal por magnésio.

Veredito: morte por causas naturais.

Sódio

A intoxicação por hipernatremia de cloreto de sódio (sal comum) deve ser diferenciada de hipernatremia devido à desidratação por perda de líquido ou, mais raramente, baixa ingestão de líquidos. Essa diferenciação é especialmente importante porque a intoxicação por cloreto de sódio pode ser resultado da administração deliberada de grandes quantidades de sal por um terceiro – atualmente o sal é raramente encontrado em episódios de autoenvenenamento, embora, no passado, muitas mortes, especialmente de crianças, fossem relatadas como resultado da administração de eméticos salinos na tentativa de induzir o vômito.

Quando um paciente apresenta hipernatremia, devem-se descartar diabetes insípido e doença renal antes do diagnóstico de intoxicação por sal. A hipernatremia causada por doenças pode estar associada a poliúria e polidipsia. Nesses casos, pode ocorrer facilmente um balanço hídrico negativo que reduz a excreção de soluto e induz a desidratação hipernatrêmica. Finalmente, há raros indivíduos que desenvolvem hipernatremia hipodipsica (p. 45). No caso de suspeita dessa condição, pode ser necessária a realização de um exame de privação hídrica.

Os critérios comuns utilizados para diagnosticar intoxicação por sal (cloreto de sódio) concentram-se na hipernatremia com altas concentrações urinárias de sódio e cloreto. No entanto, altas concentrações urinárias de sódio por si só não podem distinguir intoxicação por sal e desidratação. Como as implicações médicas e legais das duas condições são fundamentalmente diferentes, são necessárias formas confiáveis de distinção. Seja como for, tanto a intoxicação por sal quanto a desidratação (causada por negligência) podem conduzir a uma ação civil ou penal. As excreções fracionadas (as proporções de sódio e água filtrados no glomérulo que subsequentemente chegam à urina) calculadas a partir das concentrações de sódio e creatinina em amostras plasmáticas e urinárias coletadas simultaneamente podem distinguir as duas situações ([Quadro 44.9](#)). Os valores devem ser maiores de 2% em um indivíduo intoxicado por sal e hipervolêmico e menores de 1% em um indivíduo desidratado com túbulos renais viáveis. É importante salientar que as unidades de medida utilizadas devem ser iguais para o plasma e para a urina (a creatinina plasmática é normalmente expressa em $\mu\text{mol/L}$, enquanto que a creatinina urinária é frequentemente expressa em mmol/L).

QUADRO 44.9

Derivação das excreções fracionada de sódio (FE_{Na}) e água ($\text{FE}_{\text{H}_2\text{O}}$)

Excreção fracionada de água, $\text{FE}_{\text{H}_2\text{O}}$

- A $\text{FE}_{\text{H}_2\text{O}}$ é o volume de água livre de eletrólitos que aparece na urina em comparação à quantidade filtrada
- Portanto, $\text{FE}_{\text{H}_2\text{O}} = \text{V}/\text{GFR}$
- Como $\text{GFR} = \text{U}_{\text{Cr}} \times \text{V}/\text{P}_{\text{Cr}}$
- $\text{FE}_{\text{H}_2\text{O}} = \text{V} \times \text{P}_{\text{Cr}} / \text{U}_{\text{Cr}} \times \text{V}$
- Simplificando, $\text{FE}_{\text{H}_2\text{O}} = \text{P}_{\text{Cr}} / \text{U}_{\text{Cr}}$ (multiplique por 100 para expressar a fração em porcentagem)

Excreção fracionada de sódio, FE_{Na}

- A FE_{Na} é a quantidade de sódio perdida na urina em comparação à quantidade filtrada
- Portanto, $\text{FE}_{\text{Na}} = \text{excreção urinária de sódio}/\text{sódio filtrado}$
- Excreção urinária de sódio = $\text{U}_{\text{Na}} \times \text{V}$
- Sódio filtrado = $\text{P}_{\text{Na}} \times \text{GFR}$
- Como $\text{GFR} = \text{U}_{\text{Cr}} \times \text{V}/\text{P}_{\text{Cr}}$
- Sódio filtrado = $\text{P}_{\text{Na}} \times \text{U}_{\text{Cr}} \times \text{V}/\text{P}_{\text{Cr}}$
- Portanto, $\text{FE}_{\text{Na}} = \text{U}_{\text{Na}} \times \text{V} \times \text{P}_{\text{Cr}} / \text{P}_{\text{Na}} \times \text{U}_{\text{Cr}} \times \text{V}$
- Simplificando, $\text{FE}_{\text{Na}} = \text{U}_{\text{Na}}/\text{P}_{\text{Na}} \times \text{P}_{\text{Cr}}/\text{U}_{\text{Cr}}$ (multiplique por 100 para expressar a fração em porcentagem)

P, concentração plasmática; U, concentração urinária; Cr, creatinina; GFR, taxa de filtração glomerular; V, fluxo urinário.

Distinguishing between salt poisoning and hypernatraemic dehydration in children. *BMJ* 2003; 326: 157–160.

BIOQUÍMICA POSTMORTEM

Os gradientes que são mantidos por processos ativos durante a vida, como o gradiente de potássio intra e extracelular, começam a desaparecer mais rapidamente após a ocorrência de lesões hipóxicas ou anóxicas. Portanto, a possibilidade de alterações tanto terminais quanto *postmortem* tem de ser avaliada na interpretação dos resultados. A maioria das mortes que se tornam objeto de investigação *postmortem* ocorre fora do hospital e essas mortes podem ocorrer dias antes de o corpo ser encontrado e de as amostras serem coletadas para análise. Portanto, as amostras sanguíneas estão invariavelmente hemolisadas em maior ou menor grau e a probabilidade de ocorrência de outras alterações, como a perda de substâncias lábeis (p. ex., glicose e insulina), é elevada (Quadro 44.10). Deve-se lembrar, ainda, que a maioria dos valores clínicos de referência são determinados para plasma ou soro e não para sangue total hemolisado.

QUADRO 44.10

Cetoacidose diabética ou alcoólica?

Uma mulher de 56 anos tinha um histórico de abuso crônico de álcool e diabetes melito com necessidade de insulina provavelmente secundária a um episódio de pancreatite alcoólica. Seu marido a encontrou desmaiada uma noite. Essa era uma ocorrência regular. Ele mediu sua concentração capilar de glicose e observou que essa concentração era 27 mg/dL. Ele aplicou-lhe uma injeção de 1 mg de glucagon. Ela acordou do desmaio e, então, ele foi para a cama. Quando ele acordou na manhã seguinte, ele a encontrou morta na cama.

Uma amostra de sangue foi obtida *postmortem*. O único achado notável foi uma concentração elevada de γ -hidroxibutirato (11,36 mmol/L). Não foi detectado etanol. Não foi possível medir a glicose devido ao estado da amostra.

No inquérito, cogitou-se que era baixa a probabilidade de um indivíduo que abusasse cronicamente do álcool apresentar armazenamento significativo de glicogênio hepático. Portanto, considerou-se improvável que uma dose padrão de glucagon teria conduzido a liberação excessiva de glicose. Assim, cogitou-se ser mais provável que a cetoacidose tenha ocorrido devido às consequências do abuso crônico de álcool em vez da cetoacidose diabética.

Humor vítreo

O humor vítreo é mais apropriado que o sangue para a maioria dos exames bioquímicos *postmortem* (Tabela 44.2), já que ele parece muito menos suscetível às alterações autolíticas, é menos suscetível à contaminação *postmortem* por difusão de drogas ou outros venenos que podem estar presentes em alta concentração no tórax ou no abdome no momento da morte e se encontra em um ambiente relativamente protegido da órbita ocular. Após a morte, no entanto, o potássio vaza rapidamente da retina e, conseqüentemente, o potássio vítreo não é um indicador confiável de potássio plasmático *antemortem* e não tem muito valor no diagnóstico de administração de potássio exógeno. A possibilidade de ocorrência concomitante de doenças do humor vítreo que possam confundir os resultados também deve ser lembrada.

TABELA 44.2 Interpretação da bioquímica *postmortem*

Analito	Matriz	Intervalo <i>postmortem</i> aceitável	Interpretação da concentração elevada
Glicose	Humor vítreo	Após morte, a glicose no humor vítreo cai rapidamente; portanto, qualquer glicose detectável requer investigação	(Induzida por droga) hiperglicemia, cetoacidose diabética, resposta ao estresse (interpretar em conjunto com lactato)
β -hidroxibutirato	Sangue, humor vítreo	0,1-1,0 mmol/L	Jejum, abuso prolongado do álcool, cetoacidose diabética, resposta ao estresse (p. ex., hipotermia)
HbA _{1c}	Sangue	27-67 mmol/L	Regulação prejudicada da glicose sanguínea a longo prazo (2-8 semanas)
Creatinina	Humor vítreo	< 1,13 mg/dL	Função renal prejudicada; alta ingestão proteica; grande massa muscular; choque térmico
Lactato	Humor vítreo	< 90 mg/dL	Interpretar em conjunto com a glicose
Sódio	Humor vítreo	135-145 mEq/L	Intoxicação salina; desidratação (interpretar em conjunto com creatinina e ureia)
Cloro	Humor vítreo	95-105 mEq/L	Intoxicação salina; desidratação (interpretar em conjunto com creatinina e ureia)
Ureia	Humor vítreo	< 60 mg/dL	Função renal prejudicada; hemorragia no GI superior
Triptase	Sangue	< 100 μ mol/L	Choque anafilático

Ao coletar humor vítreo, idealmente a coleta deve ser feita de forma independente em ambos os olhos e os resultados relatados separadamente. As concentrações de potássio podem diferir em até 2,3 mEq/L entre os dois olhos (em amostras de corpos que não estejam em estado de putrefação). A contaminação da amostra com células da retina é uma fonte reconhecida de concentrações vítreas de potássio falsamente elevadas. Assim, a aspiração deve ser o mais suave possível para evitar a contaminação com fragmentos da retina. Diferenças também podem ser decorrentes da manipulação inadequada da amostra. O humor vítreo é viscoso e, portanto, talvez haja a necessidade da realização de alguns procedimentos para facilitar sua pipetagem, como centrifugação, aquecimento e diluição ou adição de hialuronidase. Uma concentração de potássio > 15 mEq/L no humor vítreo sugere decomposição *postmortem*.

As concentrações vítreas de sódio e cloreto podem cair após a morte em uma velocidade de 1 mEq/L por hora, enquanto que as concentrações de potássio podem aumentar com uma taxa de 0,14 a 0,19 mEq/L por hora. Se a concentração de potássio for menor do que 15 mEq/L, então as concentrações de sódio e cloreto podem refletir a situação no momento da morte. Ureia e creatinina são relativamente estáveis em amostras *postmortem*. Concentrações vítreas de sódio, cloreto e ureia maiores do que 155 mEq/L e 60 mg/dL, respectivamente, podem indicar desidratação *antemortem*. Concentrações de ureia acima de 120 mg/dL e de creatinina acima de 2,26 mg/dL com concentrações de cloreto e sódio dentro dos limites normalmente aceitos indicam presença de uremia antes da morte.

Vários exames bioquímicos foram recomendados para fins específicos, mas são pouco utilizados (Tabela 44.3). As tentativas de utilização da taxa de elevação da concentração vítrea de potássio para o cálculo do tempo da morte foram abandonadas por causa da incerteza inerente desse método mesmo quando a hipoxantina presente no humor vítreo também é analisada com o objetivo de aumentar a precisão do procedimento. A utilização de fluido sinovial como uma alternativa ao humor vítreo para a medição de potássio para a estimativa do tempo de morte também tem sido investigada. Alega-se que a análise de regressão das concentrações vítreas de hipoxantina, potássio e ureia pode fornecer uma estimativa confiável de tempo de morte levando em consideração a causa da morte. Há relatos de detecção imunoquímica de glucagon em células pancreáticas e de calcitonina em células C da tireoide para indicar o tempo de morte, mas esses métodos são ainda experimentais. O monitoramento seriado de proteína C reativa (PRC), procalcitonina, interleucina-6, interleucina-1 β , receptor solúvel de interleucina-2 ou proteína de ligação ao lipopolissacarídeo nas primeiras horas após a morte tem sido sugerido como auxílio para o diagnóstico de sepse, mas não tem sido amplamente adotado.

A determinação de marcadores de lesão muscular cardíaca (p. ex., mioglobina, creatina quinase, troponina) como um adjuvante à procura de evidências de alterações microscópicas em amostras do miocárdio *postmortem* tem sido investigada com o objetivo de melhorar o diagnóstico de lesão isquêmica *antemortem*. No entanto, o único fluido *postmortem* com algum sucesso nessa abordagem é o fluido pericárdico; alterações simultâneas *postmortem* limitam o valor de fluidos como o sangue. Infelizmente, como a microscopia sempre foi vista como o método definitivo para o diagnóstico *antemortem* de lesões cardíacas, a utilização de marcadores bioquímicos nos casos em que a morte tenha ocorrido antes da aparição das alterações microscópicas ainda não foi totalmente investigada. Assim, a interpretação dos resultados continua a ser problemática.

PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS

Reações anafiláticas/anafilactoides

Muitas drogas podem precipitar a ocorrência de reações anafiláticas ou anafilactoides. A triptase de mastócitos é um indicador de choque anafilático. Nesse contexto, sugere-se também a medição da concentração sanguínea de quimase. Embora uma atividade elevada de triptase plasmática ou sérica possa ser uma importante evidência no diagnóstico de anafilaxia, ela não pode ser usada como o único critério para o diagnóstico *postmortem* de anafilaxia como causa de morte, já que existe uma sobreposição com os resultados de pessoas que morrem de outras causas diferentes de anafilaxia.

Diabetes

As concentrações sanguíneas e vítreas de glicose geralmente caem rapidamente após a morte e não são, portanto, confiáveis para a determinação da concentração de glicose *antemortem*. Contudo, como a glicose sofre glicólise anaeróbia e se transforma em lactato, alguns investigadores têm sugerido que a medição da soma das concentrações de glicose e lactato no humor vítreo pode fornecer uma melhor estimativa da concentração de glicose no momento de morte. Um fator potencialmente complicador é que a concentração *postmortem* de lactato pode aumentar. Além disso, algumas substâncias que são instáveis em sistemas biológicos, como etanol e insulina, podem causar hipoglicemia fatal agravando, portanto, as dificuldades que podem ser encontradas na determinação da causa da morte.

Uma concentração *postmortem* elevada de HbA_{1c} no sangue pode indicar regulação alterada da glicose durante a vida. Esta sugestão pode ser apoiada por uma concentração elevada de glicose no humor vítreo. Em pacientes com diabetes tipo 1, a presença de cetonas (principalmente acetona e seu metabólito 2-propanol, mas também acetoacetato) pode indicar a presença de cetose diabética antes da morte, especialmente se considerada em conjunto com a concentração sanguínea de β -hidroxibutirato (BHB). Esquemas para ajudar a interpretação das concentrações vítreas de glicose, semelhantes ao mostrado na Figura 44.1, são frequentemente citados, mas mesmo esses esquemas não podem fornecer uma orientação clara quanto à provável situação *perimortem* em alguns casos.

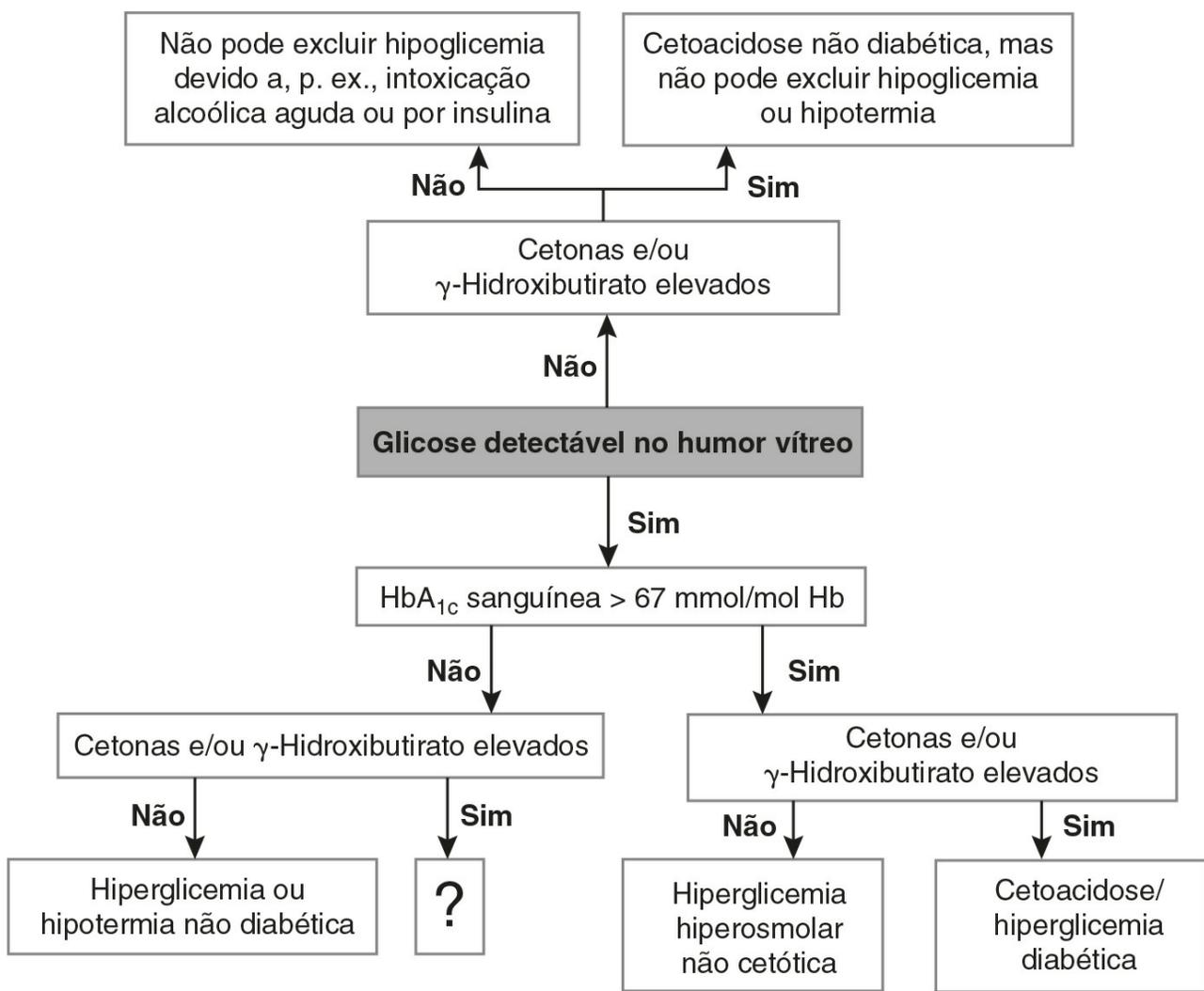


FIGURA 44.1 ■ Esquema para interpretação das concentrações de glicose e γ -hidroxibutirato no humor vítreo *postmortem*. *Necessita de confirmação a partir de sódio e ureia/creatinina do humor vítreo.

Recomenda-se a dosagem de cetonas no sangue ou no humor vítreo em mortes inexplicáveis nos pacientes alcoólicos crônicos e pacientes diabéticos. Má nutrição prolongada e uso de álcool (comum em alcoólatras crônicos) promovem o acúmulo de cetonas (acetona, butanona) e BHB, e, muitas vezes, as concentrações elevadas de cetonas (acetona > 20 mg/L) são o único achado notável *postmortem*. Um esquema prático para investigar essas mortes é mostrado na [Figura 44.2](#).

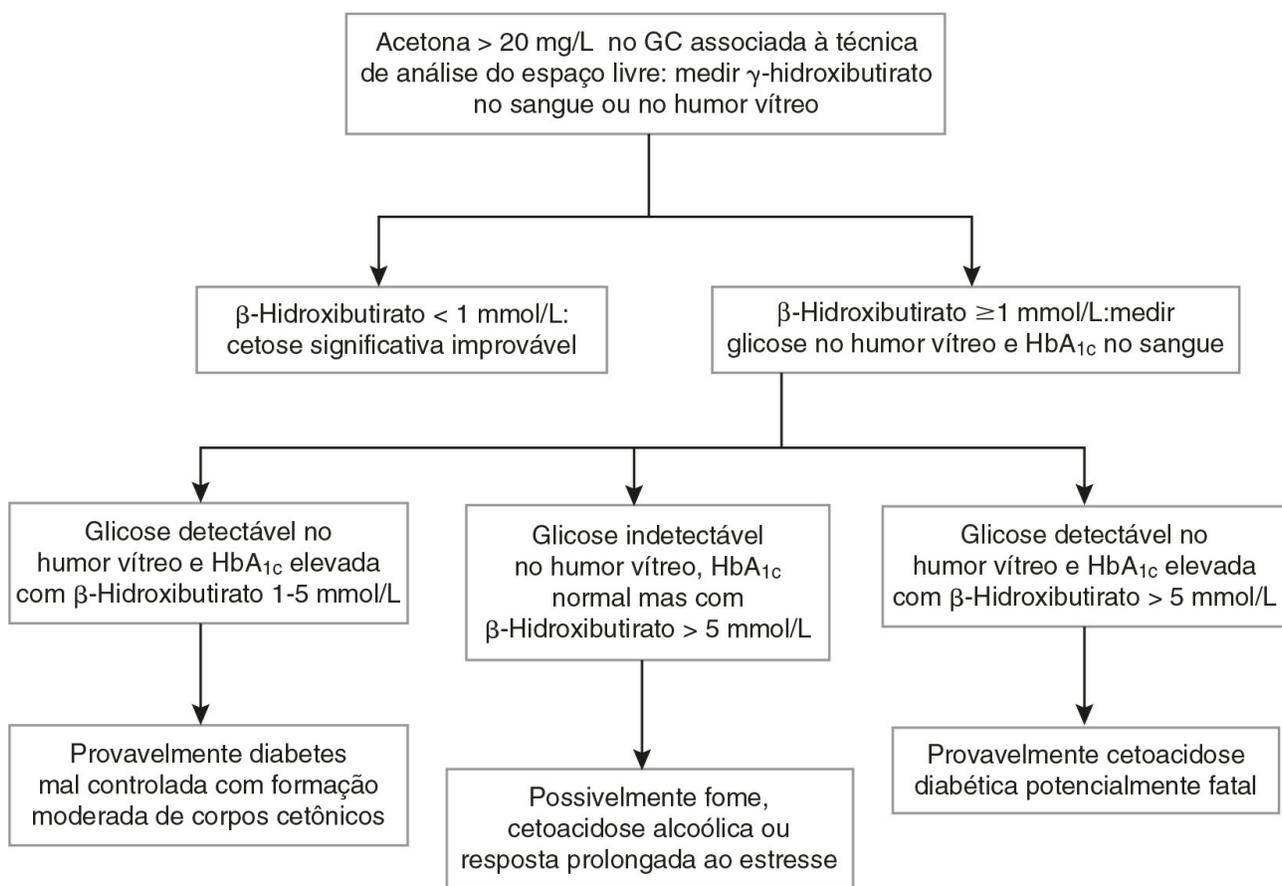


FIGURA 44.2 ■ Esquema sugerido para a investigação de mortes súbitas em pacientes possivelmente diabéticos ou intoxicados com álcool.

Afogamento

A ocorrência de hemodiluição é provável em vítimas de afogamento em água doce, mas não nas que se afogam em água salgada. Assim, as concentrações de etanol, drogas ou outros analitos medidas no sangue das vítimas de afogamento em água doce podem ser falsamente baixas. Por outro lado, pode ocorrer hemoconcentração em um cadáver que tenha sido desidratado por calor ou por mumificação, por exemplo. Em todos esses casos, a dosagem de hemoglobina no sangue pode fornecer uma estimativa da magnitude da hemodiluição/concentração desde que a hemoglobina não tenha sido degradada pelo calor ou por causa de um armazenamento prolongado.

A hemodiluição em afogamento em água doce produz uma baixa concentração de cloreto no sangue do coração esquerdo em comparação com o sangue do coração direito, enquanto que, no afogamento em água salgada, a hemoconcentração e a absorção de íon cloreto parecem produzir o resultado oposto. Altas concentrações de magnésio no sangue do coração esquerdo em comparação com o sangue do coração direito podem refletir a absorção de magnésio da água salgada. A análise de oligoelementos parece promissora em auxiliar a discriminação entre afogamento em água doce e afogamento em água salgada, mas essa análise parece ter baixo poder discriminatório e outras investigações (não bioquímicas), como a procura por espécies de diatomáceas, são mais úteis em tais casos.

Hipotermia/hipertermia

O frio pode ser um fator importante em uma morte, mas não há marcadores bioquímicos específicos que possam ser usados para confirmar um diagnóstico de hipotermia fatal. As indicações *antemortem* de estresse pelo frio incluem concentrações urinárias elevadas de adrenalina e noradrenalina e manchas de Wischnewsky (pequenos sangramentos na mucosa gástrica). Uma proporção elevada adrenalina:noradrenalina pode ser um melhor indicador da hipotermia *antemortem* do que os resultados separados de cada uma das catecolaminas. As concentrações de cetonas e glicose também podem estar elevadas e, na hipotermia persistente, podem ocorrer distúrbios hidroeletrólíticos e acidose metabólica. O papel da dosagem da cromogranina A tem sido relatado.

A hipertermia fatal (insolação) envolve frequentemente disfunção de múltiplos órgãos, incluindo lesões no músculo esquelético sem respostas inflamatórias importantes. Tem sido sugerido que a elevação isolada de creatinina sérica pode ajudar no diagnóstico.

Inflamação

A concentração máxima de PCR no sangue ocorre em até 6 h após estímulo e a PCR é estável em amostras *postmortem*. O fígado parece ser uma boa amostra alternativa se amostras de sangue não estiverem disponíveis. A interpretação dos resultados pode ser difícil, já que há muitas causas para uma concentração elevada de PCR além de inflamação (Tabela 44.3).

TABELA 44.3 Bioquímica *postmortem*: algumas análises pouco utilizadas ou ainda não validadas

Analito	Matriz	Papel sugerido no diagnóstico de:
Proporção adrenalina: noradrenalina	Urina	Hipotermia
Quimase	Sangue	Choque anafilático
Cromogranina A	Soro, líquido cefalorraquidiano	Hipotermia
Proteína C reativa (PCR)	Sangue em EDTA, fígado	Infecção recente, trauma, queimaduras, cetoacidose, necrose. Diagnóstico de sepse se medida logo após a morte
Frutosamina	Humor vítreo	Cetoacidose diabética
Hipoxantina	Humor vítreo	Momento da morte
Lactato	Humor vítreo	Muito alto pode indicar acidose láctica (mas pode surgir <i>perimortem</i>)
Tireoglobulina, triiodotironina livre (fT ₃)	Sangue	Trauma no pescoço (p. ex., estrangulamento)
Troponina	Fluido pericárdico	Presença de lesão miocárdica antes das alterações microscópicas

Morte súbita

A morte súbita inesperada do lactente (MSIL, também conhecida como a síndrome da morte súbita do lactente [SMSL], Tabela 44.4), pode ser uma manifestação aguda de um erro inato do metabolismo, particularmente um defeito da oxidação lipídica e, portanto, esse tipo de ocorrência não deve ser levado em consideração. A síndrome da morte súbita cardíaca (também conhecida como síndrome da morte súbita adulta [SADS]) é provavelmente causada por algum problema cardíaco, como uma arritmia fatal. No entanto, uma análise toxicológica completa é necessária para excluir o uso recente de drogas ilícitas (como cocaína e outros estimulantes) e também de drogas terapêuticas (p. ex., antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos) que podem aumentar o risco de uma arritmia cardíaca fatal.

TABELA 44.4 Exemplo de amostras biológicas necessárias na investigação de morte súbita inesperada do lactente (MSIL)

Amostra (volume)	Ação	Exame
Sangue (soro) (1-2 mL)	Centrifugue e armazene o soro em -20°C	Toxicologia
Urina (20 mL se possível)	Armazene em -20°C	Toxicologia e exames especializados para detecção de erros inatos do metabolismo
Sangue do cartão de Guthrie	Garanta que todo o círculo seja preenchido. Não coloque o cartão em saco plástico	Exames para detecção de erros inatos do metabolismo
Biópsia de pele	Após discussão com pediatra e laboratório	Exames para detecção de erros inatos do metabolismo, p. ex., atividade enzimática do fibroblasto
Biópsia de músculo	Após discussão com pediatra e laboratório	Se o histórico sugere doença mitocondrial

Mais detalhes: Royal College of Pathologists and Royal College of Paediatrics and Child Health (2004).

Leitura complementar

Revisões atualizadas sobre bioquímica *postmortem*

Madea B. Sudden death, especially in infancy – improvement of diagnoses by biochemistry, immunohistochemistry and molecular pathology. *Legal Medicine* (Tokyo) 2009;11(Suppl. 1):S36–42.

Maeda H, Ishikawa T, Michiue T. Forensic biochemistry for functional investigation of death: concept and practical application. *Legal Medicine* (Tokyo) 2011;13:55–67.

Palmiere C, Lesta Mdel M, Sabatasso S et al. Usefulness of post-mortem biochemistry in forensic pathology: illustrative case reports. *Legal Medicine* (Tokyo) 2012a;14:27–35.

Orientação prática para coleta, manuseio e análise de amostras *postmortem*

Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA et al. Collection of biological samples in forensic toxicology. *Toxicol Mech Methods* 2010;20:363–414.

Flanagan RJ, Connally G, Evans JM. Analytical toxicology: guidelines for sample collection post-mortem. *Toxicol Rev* 2005;24:63–71.

Royal College of Pathologists and Royal College of Paediatrics and Child Health. Sudden unexpected death in infancy. A multiagency protocol for care and investigation. London: RCP and RCPCH; 2004. <http://www.rcpath.org/NR/rdonlyres/30213EB6-451B-4830-A7FD-4EEFF0420260/0/SUDIreportforweb.pdf> [Accessed 30.09.13].

Diagnóstico clínico e *postmortem* de distúrbios do metabolismo da glicose

Boulagnon C, Garnotel R, Fornes P et al. Post-mortem biochemistry of vitreous humor and glucose metabolism: an update. Clin Chem Lab Med 2011;49:1265–70.

Elliott S, Smith C, Cassidy D. The post-mortem relationship between beta-hydroxybutyrate (BHB), acetone and ethanol in ketoacidosis. Forensic Sci Int 2010;198:53–7.

Hess C, Musshoff F, Madea B. Disorders of glucose metabolism: post-mortem analyses in forensic cases: part I. Int J Legal Med 2011;125:163–70.

Hockenhull J, Dhillon W, Andrews R et al. Investigation of markers to indicate and distinguish death due to alcoholic ketoacidosis, diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state using post-mortem samples. Forensic Sci Int 2012;214:142–7.

McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. Emerg Med J 2006;23:417–20.

Musshoff F, Hess C, Madea B. Disorders of glucose metabolism: post-mortem analyses in forensic cases. Part II. Int J Legal Med 2011;125:171–80.

Palmieri C, Sporkert F, Werner D et al. Blood, urine and vitreous isopropyl alcohol as biochemical markers in forensic investigations. Leg Med (Tokyo) 2012b;14:17–20.

Revisões sobre o diagnóstico *postmortem* de anafilaxia, hipertermia/hipotermia e sepse

Da Broi U, Moreschi C. Post-mortem diagnosis of anaphylaxis: a difficult task in forensic medicine. Forensic Sci Int 2011;204:1–5.

Tsokos M. Post-mortem diagnosis of sepsis. Forensic Sci Int 2007;165:155–64.

Yoshida C, Ishikawa T, Michiue T et al. Post-mortem biochemistry and immunohistochemistry of chromogranin A as a stress marker with special regard to fatal hypothermia and hyperthermia. Int J Legal Med 2011;125:11–20.

Índice

Nota

Páginas com números seguidos por “q”, “f”, e “t” referem-se a quadros, figuras e tabelas, respectivamente.

A

- A montante, definição 899
- Abdome, agudo 231-234
 - causas 232, 232q
- Abetalipoproteinemia 707, 718, 742t, 744
- Aborto, espontâneo 452
- Absorção intestinal
 - cálcio. *Ver* Cálcio
 - carboidratos. *Ver* Carboidrato(s), absorção de colesterol 730
 - desordens. *Ver* Má absorção
 - ferro 530
 - folato 532
 - fosfato 111f, 111
 - magnésio 117, 119, 119f
 - oxalato, aumentado 178
 - proteínas. *Ver* Proteína(s), absorção
 - triglicerídeos 227, 730
 - vitamina B₁₂ 532
- Absortometria de raio X de energia dupla (DEXA) 224, 629-630
- Abuso de 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA) 825-826, 825t
- Abuso de ácido lisérgico dietilamida (LSD) 825t, 826
- Abuso de álcool
 - deficiência de tiamina e 704. *Ver também* Álcool
 - diabetes melito e 298
 - pancreatite aguda e 232, 233t
- Abuso de anfetamina 815t, 825, 825t
- Abuso de barbitúricos 825t
- Abuso de butano 827
- Abuso de cocaína 825t, 826
- Abuso de codeína 825t
- Abuso de di-hidrocodeína 825t
- Abuso de laxantes 56
- Abuso de LSD (ácido lisérgico dietilamida) 825t, 826
- Abuso de maconha (*Cannabis*) 825t, 826-827
- Abuso de MDMA (3,4-metilenedioximetanfetamina) 825-826, 825t
- Abuso de medicação/drogas 824-827
 - materno 496
 - triagem 815t
- Abuso de propoxifeno 825t
- Abuso de solvente 815t, 827
- Abuso de substâncias 824-827
 - transtorno psiquiátrico 692-693, 692t
- Abuso de substâncias voláteis 815t, 827
- Abuso de tolueno 827
- Abuso materno de fármacos/drogas 496
- Acantose nigricans 300-301
- Acarbose 324
- Acesso ao paciente, resultados 24
- Acetaldeído 261
- Acetaminofeno. *Ver* Paracetamol
- Acetato de ciproterona 449
- Acetil-CoA, metabolismo 663-665, 666f, 675
- Acetil-hidrolase do fator ativador de plaquetas (PAF-AH) 736-737
- Acetilcisteína 818t, 820
- Acetoacetato, na cetoadicose 77, 304, 334

Acidemia 65-66
 metilmalônica 490, 491f
 propionica 490, 491f

Acidente vascular encefálico 758-759
 pacientes com células falciformes 568

Acidente vascular encefálico quente 909

Ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) 823

Ácido 5-aminolevulínico (ALA) desidratase 544, 546f

Ácido 5-aminolevulínico desidratase
 achados bioquímicos 548t, 553
 genética molecular 548t
 porfiria por deficiência de (ADP) 545t, 553

Ácido 5-aminolevulínico sintase (ALAS) 544, 546f

Ácido 5-Hidroxi-indoleacético (5HIAA) 833, 833f
 medição 833
 substâncias que interferem 834q
 na síndrome carcinoide 833

Ácido acetil-salicílico. *Ver* Ácido acetil-salicílico (Aspirina®)

Ácido acetilsalicílico (Aspirina®) 724
 efeitos farmacológicos e metabólicos 821f
 características clínicas 820
 envenenamento 820-821
 medição laboratorial 815t, 820-821
 monitoramento terapêutico de fármacos 800
 tratamento 821
 mecanismos 820, 821f
 tratamento do risco cardiovascular relacionado ao diabetes 312-313

Ácido araquidônico 724, 725f

Ácido carbônico 66, 68, 70

Ácido cólico 240, 240f, 730

Ácido desoxirribonucleico. *Ver* DNA (ácido desoxirribonucleico)

Ácido dietilenetriamina-penta-acético (DTPA), radiomarcado, medição da filtração glomerular 136-137

Ácido eicosapentaenoico 724

Ácido eicosatrienoico 724

Ácido etileno-diamina-tetra-acético (EDTA), radioamarcado, taxa de filtração glomerular 136-137

Ácido fitânico, acúmulo 712

Ácido fosfatase resistente ao tartrato 626

Ácido fosfórico, produção diária e eliminação 68t

Ácido gástrico
 digestão de proteína 227
 perda de 83-84
 secreção 218, 219

Ácido glicirretínico 57

Ácido glicirrízico 57

Ácido glutâmico descarboxilase (GAD)
 anticorpos 289, 596

Ácido hidrolórico, perda de, alcalose não respiratória e 83

Ácido láctico 77
 isômeros 78

Ácido linoleico 184-185, 185f

Ácido micofenólico (MPA), monitoramento terapêutico de fármacos 807-808

Ácido nicotínico 190

Ácido orótico, análise urinária 484

Ácido pantotênico 191
 avaliação baseada em dados laboratoriais 200
 deficiência 712

Ácido pteroilpoliglutâmico 532, 533f. *Ver também* Folato

Ácido quenodesoxicólico 240, 240f, 730

Ácido retinoico 187

Ácido sulfúrico, produção diária e eliminação 68t

Ácido tióctico 710

Ácido úrico 654-655
 cálculos 177t, 179
 síntese 655f

Ácido α -glicosidase 671

Ácido α -linolênico 184-185, 185f, 778

Ácido(s) biliar(es)
 circulação êntero-hepática 240, 240f, 730
 metabolismo 730
 plasma
 medição 247
 na colestase intra-hepática da gravidez 267-268

sequestrantes 755t

síntese 240, 240f

defeitos 506, 730

testes de função hepática 247

Ácido(s) graxo(s) 723

alimentar, risco de doença cardiovascular e 778

cis 723f

de cadeia muito longa. *Ver* Ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCMLs)

essencial. *Ver* Ácidos graxos essenciais (AGEs) livres. *Ver* Ácidos graxos livres

estrutura 723f

função 722t

insaturados 723, 723f

metabolismo 238-239. *Ver também* Oxidação de ácidos graxos

não esterificados. *Ver* Ácidos graxos livres saturados 723, 723f

trans- 191-192, 723f

transporte na matriz mitocondrial 663-665, 665f

Ácidos biliares (AB), medição 247

Ácidos dicarboxílicos, medição na urina 675

Ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCMLs) 723

análise 485

na doença metabólica hereditária 473, 476

Ácidos graxos essenciais (AGEs) 184-185, 185f

deficiência 185. *Ver também* Ácido(s) graxo(s)

Ácidos graxos livres

diabetes tipo 2 e 295-296. *Ver também* Ácido(s) graxo(s)

metabolismo 68t, 69

no dano tecidual por diabetes 303

produção diária e eliminação 68t

resistência à insulina e 295-296

Ácidos graxos não esterificados (AGNEs). *Ver* Ácidos graxos livres

Ácidos graxos poli-insaturados 185f, 228. *Ver também* Ácidos graxos

Ácidos graxos saturados 723, 723f

Ácidos nucleicos 872. *Ver também* DNA (ácido desoxirribonucleico); RNA

Ácidos orgânicos, análise urinária 483-484, 484q

Acidose

definição 65-66

dilucional 78

efeito na TmP/TFG 112

efeitos sistêmicos 76

excreção urinária de amônia 71

hipocalêmica renal 55-56, 55q, 58

intervalo aniônico 74

lática. *Ver* Acidose lática

metabólica. *Ver* Acidose, não respiratória na doença renal 78-80

doença renal crônica 79, 144

lesão renal aguda 79, 141

osteomalácia e 637

respiratória. *Ver* Acidose, respiratória

secreção de potássio e 34

tubular renal. *Ver* Acidose tubular renal (ATR)

Acidose dilucional 78

Acidose induzida por expansão 78

Acidose lática 77-78

associada à metformina 78, 319-320

causas 77, 78q

desordens metabólicas hereditárias 474, 474q, 484, 494

tipo A 78q, 78

tipo B 78q, 78

Acidose lática induzida por fenformina 78

Acidose metabólica. *Ver* Acidose, não respiratória

Acidose não respiratória. *Ver* Acidose, não respiratória

Acidose renal hipocalêmica 55-56, 55q, 58

Acidose respiratória. *Ver* Acidose, respiratória

Acidose tubular renal (ATR) 55, 78-80, 174-175

diagnóstico 181

tipo 1 (distal) 79-80, 175, 503

tipo 2 (proximal) 79-80, 175, 503

tipo 3 175

tipo 4 (hipercalêmica) 79-80, 175

no diabetes 333

Acidose urêmica 78-79

Acidose, não respiratória 74-80

características bioquímicas 75

causas 74, 75q, 77-80

diagnóstico diferencial 480q

em indivíduos diabéticos 337. *Ver também* Cetoacidose diabética (DKA)
em neonatos 499

excreção renal do íon hidrogênio 75. *Ver também causas específicas*

hiperventilação 73, 75

interpretação de dados ácido-básicos 85, 85f

na doença metabólica hereditária 480, 480q, 484-485
osteomalácia e 637

relacionada ao envenenamento/intoxicação 813t

resposta compensatória 73, 74-75

tamponamento 74-75

tratamento 76

Acidose, respiratória 80-82

características bioquímicas 81

causas 81q

efeitos sistêmicos 81

excreção renal do íon hidrogênio 81

hiperventilação 81

interpretação de dados ácido-básicos 85, 85f

resposta compensatória 80-81

tamponamento 80-81

tratamento 81-82

Acidúria glutárica tipo I 475

Acidúrias, amino 137, 172-174

Acil-CoA desidrogenase 663-665, 665f

Acil-CoA:colesterol aciltransferase (ACAT) 737

Acil-CoA:colesterol aciltransferase 2 (ACAT2) 730, 737

Acilglicinas, medição na urina 675

Ácinos 236-237, 237f

Acromegalia 370

apresentação 370

hipertensão 769-770

neuropatia periférica 711

diabetes secundário 300

diagnóstico 370

monitoramento da resposta ao tratamento 370

tratamento 370

ACTH. *Ver* Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

Actina 662, 663f, 761

Activina 445-446

Açúcar, alimentação 183, 224

cáries dentárias e 210

digestão e absorção 224-225, 225f

risco de doença cardiovascular e 777

Adenilato quinase 663

Adeno-hipófise. *Ver* Glândula hipófise (pituitária), lobo anterior

Adenoma produtor de aldosterona (APA) 782

localização 784. *Ver também* Hiperaldosteronismo

Adenoma tóxico 400

diagnóstico 399f, 400

tratamento 400

Adenoma viloso do reto 54-55

Adenomas

hipófise (pituitária). *Ver* Adenomas da hipófise

tóxicos. *Ver* Adenoma tóxico

Adenomas da hipófise 368

na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 835

não funcional 374

secretor de ACTH. *Ver* Síndrome de Cushing dependente do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

secretor de gonadotrofina 374

secretor de hormônio do crescimento. *Ver* Acromegalia

secretor de hormônio estimulante da tireoide 374

secretor de prolactina. *Ver* Prolactinoma

Adenomas secretores de gonadotrofina 374

Adenomas secretores de hormônio estimulante da tireoide (TSHomas) 374, 393, 398t, 400-401

diagnóstico 400-401

resistência ao hormônio da tireoide vs. 408-409, 409t

tratamento 401

Adenosina trifosfato (ATP) 108-110

defeituosa 539

- função na contração muscular 662
- geração em eritrócitos (hemácias) 528, 529f
- músculo cardíaco 761-762
- Adenovírus, vetores para terapia genética 898
- Aderência, fármacos 789-790
 - monitoramento terapêutico de fármacos 794
- Adolescentes, com distúrbios de desenvolvimento sexual 427-428, 427f
- Adrenalina
 - resposta ao estresse 413, 415-416
 - secreção de, resposta à hipoglicemia 341
- Adrenarca 422
 - prematura 438
- Adrenoleucodistrofia (ALD) 476
- Adrenomieloneuropatia (AMN) 476, 707
- Aferição da pressão sanguínea 779
 - peniana 469
- Afogamento, bioquímica pós-morte 908
- AFP (α -fetoproteína)
 - como marcador tumoral 269, 846t, 851t
 - câncer gástrico 857
 - carcinoma hepatocelular 269, 861-862, 864
 - tumores de células germinativas 858, 859-860, 859f, 860f
 - concentração plasmática
 - efeito da idade gestacional em 452, 452f
 - em crianças 863-864
 - testes de função hepática 246
 - triagem na síndrome de Down 452
- Agamaglobulinemia de Bruton 591
- Agamaglobulinemia ligada ao X 591
- Agentes hipoglicemiantes orais
 - como causa de hipoglicemia 353
 - administração clandestina 348
 - triagem, investigação de hipoglicemia 346. *Ver também* Terapia de diminuição da glicose, diabetes. *Agentes hipoglicemiantes específicos*
- Agentes hipoglicêmicos
 - como causa de hipoglicemia 353
 - administração escondida 348
 - triagem, investigação de hipoglicemia 347. *Ver também* Tratamento de diminuição da glicose, diabetes. *Agentes hipoglicêmicos específicos*
- Agentes hipolipemiantes 754
 - tratamento do risco cardiovascular relacionado ao diabetes 313. *Ver também* Tratamento com estatina
- Água 28
 - beber compulsivamente 42, 699
 - cálculo do déficit na hipernatremia 63
 - conteúdo corporal 28, 29t
 - recém-nascidos pré-termo vs. recém-nascidos a termo 498, 498f
 - controle da ingestão 33
 - débito renal, controle 31-32
 - deficiência
 - com sede 45
 - sem sede 45-46, 45f
 - equilíbrio
 - na lesão renal crônica 148
 - no hipertireoidismo 397
 - no hipotireoidismo 403
 - excreção fracionada de 905, 906q
 - fluido intracelular e 31-33
 - intoxicação, estimativa de necessidade de sódio 63
 - metabolismo, distúrbios 40-52
 - hipernatremia. *Ver* Hipernatremia
 - hiponatremia. *Ver* Hiponatremia
 - poliúria. *Ver* Poliúria
 - restrição, tratamento da hiponatremia 52
 - retenção
 - ascite 264-265
 - na síndrome nefrótica 160
- Água nas fezes, composição 35t, 54-55
- Alanina aminotransferase (ALT)
 - diferença crítica 16t
 - metas analíticas 11t
 - na doença muscular 669. *Ver também* Aminotransferases
 - na hepatite aguda 255
 - na hepatite alcoólica 261t
 - no líquido cefalorraquidiano 684

testes de função hepática 244

variação biológica 11t

variações analíticas 11t

Alarminas 414

Albumina 2, 246

concentração plasmática

na gravidez 455

na hepatite crônica 258

na subnutrição/desnutrição 197

diferença crítica 16t

eliminação 155t

excesso de sódio e 38

excreção urinária 153, 156, 156t

dieta e 156

diferenças relacionadas à idade 156

doença glomerular vs. tubular 161, 161t

na gravidez 157. *Ver também* Microalbuminúria

no diabetes 329

Líquido cefalorraquidiano 680, 680f, 680t

na avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica 681

metas analíticas 11t

na desnutrição proteico-energética 203

pressão oncótica 29

reabsorção 155

taxa de filtração glomerular 154-155, 161

testes de função hepática 246

transporte do hormônio da tireoide 384

urina, medição na 167

investigação de formação de cálculo 180

variação biológica 11t

variações analíticas 11t

Alça de Henle 126, 126f

função 129-130, 129f

Alcaemia 65-66

Alcalose

efeito na TmP/TFG 112

efeitos sistêmicos 83

metabólica. *Ver* Alcalose, não respiratória

pós-hipercapnia 81, 84

renal hipocalêmica 55q, 56-57, 58

respiratória. *Ver* Alcalose, respiratória

secreção de potássio e 34

Alcalose pós-hipercapnia 81, 84

Alcalose renal hipocalêmica 55q, 56-57, 58

Alcalose, não respiratória 75

características bioquímicas 83

causas 82q, 83-84

depleção de potássio 82-83

efeitos sistêmicos 83

excreção renal de bicarbonato 82-83

hipoventilação 82

interpretação de dados ácido-básicos 85, 85f

resposta compensatória 82-83

tamponamento 82

tratamento 83

Alcalose, respiratória 84-85

características bioquímicas 84

causas 84q

efeitos sistêmicos 84

hipofosfatemia 116

na doença metabólica hereditária 480

resposta compensatória 84

tratamento 84-85

Alcapton 658

Alcaptonúria 493, 493f

manifestações articulares da 658

Álcool

associação com hipertrigliceridemia 751

desequilíbrio ácido-básico 77

efeitos 824

e variáveis bioquímicas 8t

na densidade mineral óssea 629

no metabolismo das proteínas 262
envenenamento 704, 815t, 823-824, 825f
metabolismo 261, 825f
metabólitos, medição 262
risco de doença cardiovascular e 777
síndrome de abstinência 824. *Ver também* Abuso de álcool

Aldose redutase 301

fisiopatologia da neuropatia diabética 709-710

Aldosterona 29-30, 30f

ciclo menstrual e 39

efeito da postura 9

efeito do potássio 34

na pré-eclâmpsia 39

na resposta ao estresse 414

nas síndromes de hipoaldosteronismo 60, 60t

variações de referência 788

Aldosteronismo primário (HP) 782. *Ver também* Hiperaldosteronismo

Aldosteronismo. *Ver* Hiperaldosteronismo

Alelos 875

definição 899

Alendronato 631-632

Alergias 593-595

características clínicas 593

dietas terapêuticas 211t. *Ver também* Anafilaxia

investigação 593-594

história do paciente 593-594, 593t

indicações 593t

medição por IgE 594, 594t, 595t

testes cutâneos 594, 594t

prevalência 593

Alfa-subunidade, medição 394

Alfa-talassemia 564-565, 564t, 571

Alfacalcidol 98, 636, 637, 641

Alimentação enteral 213

no choque séptico/sepsis grave 418

Alimentos

aditivos químicos 191

contaminantes 192

enriquecidos 212

ingestão

avaliação 195

efeito no resultado dos testes 8t, 9. *Ver também* Dieta(s)

Alimentos pré-digeridos 213

Alongamento gástrico 206

Alopurinol 656

Alprostadil 469

Alterações dependentes do tempo, efeito no resultado dos testes 8-9

Alterações relacionadas à idade

concentração plasmática de fosfato 113, 113t

fosfatase alcalina 8, 504, 624f, 646

função da tireoide 387

imunoglobulinas 588-589, 588f

ósseas 622, 629

osteocalcina 624f, 646

proteínas no Líquido cefalorraquidiano 680, 680t

Alterações uterinas, ciclo menstrual 445

Alucinações 691

Alumínio

concentração plasmática, medição 640-641, 650

retenção na doença renal crônica-desordens minerais e ósseas 639

características clínicas 639

investigação 640-641, 650

toxicidade, tratamento 642

Amanitinas 830

Ambiente, laboratorial 23

Amenorreia 448-449

causas 629, 629q

depressão 697

hipotalâmica 360, 363-364, 375f, 376

investigação, em meninas adolescentes 427, 427f

Amenorreia relacionada aos exercícios 376

Amicacina, monitoramento terapêutico de fármacos 804

Amido 183-184, 184f, 224

absorção 224-225, 225f

Amilase

atividade elevada, causas não pancreáticas de 221t

eliminação 155t

salivar 224

testes de função pancreática 220-222

pancreatite aguda 232-233

Amilina 293

Amilo-1:6-glicosidase 671

Amiloide A, propriedades 585t

Amiloidose 609-610, 610t, 715-717

anormalidades bioquímicas 714q

Amilopectina 184f, 224

Amilose 184f, 224

Aminoácido(s)

análise plasmática, nas doenças metabólicas hereditárias 483, 483q

análise urinária, na doença metabólica hereditária 483, 483q

essencial 185, 185q

manipulação tubular renal 170, 172

metabolismo. *Ver* Metabolismo dos aminoácidos

não essencial 185, 185q

nutrição parenteral 213

transportadores, tipo L 385

Aminoácidos essenciais 185, 185q

Aminoacidúrias 137, 172-174

Aminoguanidina 710

Aminotransferases, testes de função hepática 244-246, 249, 251-252

alterações associadas à nutrição parenteral 269

na colangite esclerosante primária 261

na hepatite aguda 255

na hepatite alcoólica 261

na hepatite crônica 258

na infecção pela hepatite B 259

Amiodarona, monitoramento terapêutico de fármacos 800

Amiotrofia diabética 331

Amitriptilina, monitoramento terapêutico de fármacos 803

Amniocentese 454, 453f, 453t, 487, 887

Amônia

intoxicação, defeitos no ciclo da ureia 473, 480

medidas plasmáticas, nas doenças metabólicas hereditárias 480

produção e eliminação 239, 239f

tamponamento 67

Amônio

excreção urinária 67, 71, 72f

acidose não respiratória 75

acidose respiratória 81

tamponamento 67

Amostra do seio petroso inferior (IPSS), hormônio adrenocorticotrópico 373

Amostragem, monitoramento terapêutico de fármacos 794-796

Amplificação específica de alelos 881-883, 883f

Anafilatoxinas 158, 583t

Anafilaxia 594-595

bioquímica pós-morte 908

características clínicas 595t

investigação 595, 614t

mediadores 584t, 594-595

tratamento 594-595

Analalbuminemia congênita 38

Analgésicos

lesão tubular 162

monitoramento terapêutico de fármacos 800

narcóticos, antídotos 818t

Analísadores de gases sanguíneos 73, 88, 91

Análise da amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA), gene da distrofina 891-892, 892f

Análise de expressão 899

Análise de *linkage* 885, 885f

marcadores polimórficos 885, 886f

Análise de mutação 875-876, 881-887

detecção de mutações conhecidas 881-884, 883f

métodos de triagem 884-885, 884f

na doença metabólica hereditária 487

sequenciamento de próxima geração [886-887](#)
transferência de genes mutantes [885-886](#), [885f](#), [886f](#)

Análise de mutação BRAF, no melanoma [863](#)

Análise de mutação do *K-RAS*

câncer colorretal [857](#)

câncer de pulmão [863](#)

Análise do DNA

aplicações [887-897](#)

desordens de único gene [889](#)

diagnóstico de casos índice [887](#)

diagnóstico pré-natal [887-888](#)

doença multifatorial e poligênica [893-894](#)

genética do câncer [894-897](#)

investigação de hemoglobinopatia [571](#)

triagem [888](#)

técnicas. *Ver* Análise genética, técnicas

Análise do DNA [888](#). *Ver também* Rastreamento genético

malformação fetal. *Ver* como Feto

detecção de mutação [884-885](#), [884f](#)

neonatal. *Ver* Rastreamento neonatal

população [4](#), [888](#)

doença da tireoide [409](#)

individual [5](#), [888](#)

Análise do DNA [891-892](#), [892f](#), [892f](#)

mapeamento genético [872f](#)

Análise do sêmen [464](#), [464t](#)

Análise dos gases sanguíneos

doença metabólica hereditária [480](#)

investigação de transtornos psiquiátricos [693t](#)

Análise genética

aplicações. *Ver* Análise de DNA, técnicas de aplicação [881-887](#)

detecção de mutações. *Ver* Análise de mutação

detecção de sequências específicas de DNA [881-884](#)

Análogos de insulina de ação prolongada [316](#)

Análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) [322-324](#)

efeitos adversos [324](#)

hipoglicemia [324](#), [348](#)

mecanismo de ação [322](#)

Análogos sintéticos, tratamento de doença metabólica hereditária [489](#)

Análogos γ do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo. *Ver* Tiazolidinedionas

Anastomose jejuno-cólica [215](#)

Androgênio(s) [267](#)

deficiência/resistência, distúrbios XY do desenvolvimento sexual [436](#), [434t](#)

efeito no câncer de próstata [844](#)

excesso

distúrbios XX do desenvolvimento sexual [431-436](#), [433t](#)

síndrome do ovário policístico [449](#)

no gênero feminino [448](#)

secreção [359](#)

sensibilidade, avaliação [437](#)

Androstenediona

biossíntese [446-447](#), [447f](#)

no gênero feminino [448](#)

excesso [449](#)

teste de estimulação da gonadotrofina coriônica humana [430](#)

Anéis de Kayser-Fleischer [259](#), [271](#), [717-718](#)

Anel de Corrin [532](#), [534f](#)

Anemia [528](#)

alterações morfológicas nas hemácias [514](#)

aplásica [535](#)

associada à perda de hemácias [535-540](#). *Ver também* Anemia hemolítica

associada à redução na produção de hemácias [528-535](#)

causas adquiridas [535](#)

causas hereditárias [535](#)

deficiência de vitamina B₁₂ e folato. *Ver* Anemia megaloblástica

deficiências nutricionais [528-531](#)

célula falciforme. *Ver* Doença da célula falciforme

classificação [528](#)

da doença crônica [535](#), [658-660](#), [840](#), [840t](#)

deficiência de ferro. *Ver* Anemia por deficiência de ferro

definição [512](#), [528](#)

hemolítica. *Ver* Anemia hemolítica

investigação em doenças imunológicas 614t
leucoeritoblástica 535
megaloblástica. *Ver* Anemia megaloblástica
na artrite reumatoide 658-660
na doença gástrica e intestinal 224
na doença maligna 840, 840t
na lesão renal crônica 144, 148, 150
na protoporfiria eritropoiética 558
no hipotireoidismo 403
perniciosa. *Ver* Anemia perniciosa
sintomas 528

Anemia aplásica 535

Anemia de Fanconi 535

Anemia hemolítica 527-528

adquirida 537q, 539-540

anemia hemolítica imune 537q, 539. *Ver também* Anemia hemolítica autoimune

anemia hemolítica não imune 537q, 539-540

autoimune. *Ver* Anemia hemolítica autoimune

características patológicas 536

causas 536

crônica 539

hereditária 536-539, 537q

defeitos da membrana 536-538, 537q

defeitos enzimáticos 538-539, 537q

hemoglobinopatias. *Ver* Hemoglobinopatias

metabolismo da hemoglobina 536, 537f

microangiopática. *Ver* Anemia hemolítica microangiopática

na doença maligna 840

traumática 539-540. *Ver também* Hemólise

Anemia hemolítica autoimune 537q, 539

características morfológicas 512, 514f

na doença maligna 840

Anemia hemolítica microangiopática 514, 514f, 539-540

na doença maligna 840

Anemia leucoeritoblástica 535

Anemia megaloblástica 531-535

características morfológicas 512, 513f, 531. *Ver também* Deficiência de folato; Deficiência de vitamina B₁₂

Anemia perniciosa 220, 534, 596

testes de anticorpos 534

Anemia por deficiência de ferro 528-530

características clínicas 531

características morfológicas 512, 513f

causas 530-531

investigação laboratorial 531

na artrite reumatoide 660

na doença maligna 840t

Anestesia, pacientes com porfiria 553

Angina

estável 765

instável 759, 760f, 765

Angioceratoma corporal difuso. *Ver* Doença de Fabry

Angiotensina I 29-30, 30f, 128

Angiotensina II 29-30, 30f, 128, 138

controle da sede 33, 42

na resposta ao estresse 414

Angiotensinogênio 29-30, 30f

Animal transgênico, definição 899

Anorexia nervosa 209

amenorreia e 376

anormalidades endócrinas 209, 210q, 699

depleção de potássio 54

Anormalidades dos eletrólitos, nutrição parenteral associada 213

Anorquia 440, 465

Anquirinas 527-528

Ansiedade 694, 699

Antagonistas do receptor da arginina vasopressina (AVP) 52

Antagonistas do receptor de dopamina 699

Antiarrítmicos, monitoramento terapêutico de fármacos 800-801

Antibióticos aminoglicosídicos

monitoramento terapêutico de fármacos 792-793, 795, 804

toxicidade 162, 804

Antibióticos glicopeptídicos, monitoramento terapêutico de fármacos 804

Antibioticoterapia

monitoramento terapêutico de fármacos

antibióticos aminoglicosídicos [792-793](#), [795](#), [804](#)

cloranfenicol [804](#)

glicopeptídeos [804](#)

pacientes em choque [417-419](#)

Anticoagulantes, antídotos [818t](#)

Anticonvulsivantes, monitoramento terapêutico de fármacos [801-803](#)

fármacos mais recentes [802-803](#)

Anticorpo para músculo liso (ASMA) [259-261](#)

Anticorpos

heterofílicos, interferência no imunoensaio [393](#), [852q](#)

não patogênicos [596t](#)

patogênicos [595](#), [596t](#). *Ver também* Autoanticorpos

respostas específicas, quantificação [616](#)

Anticorpos anti-D [521](#), [524](#)

Anticorpos anticamundongos humanos (HAMA), interferências no ensaio [852q](#)

Anticorpos antifosfolipídicos [600-601](#)

Anticorpos antimitocondriais (AMA) [261](#)

Anticorpos antinucleares (ANAs) [259-261](#), [598](#), [599f](#), [600](#), [600t](#)

na gravidez [600](#)

Anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCA) [598](#), [599f](#)

Anticorpos de Forssman [511](#)

Anticorpos de Kell [522](#)

Anticorpos de Paul-Bunnell [511](#)

Anticorpos heterofílicos, interferência no imunoensaio [393](#), [852q](#)

Anticorpos Kidd [522](#)

Anticorpos ligantes de insulina [301](#), [306](#)

Anticorpos M2 [261](#)

Anticorpos microsossomais hepático-renais (LKM) [259-261](#)

Anticorpos para células das ilhotas (ICA) [289](#), [596](#)

Antidepressivos

envenenamento [827-828](#)

monitoramento terapêutico de fármacos [803](#)

Antidepressivos tricíclicos

envenenamento [827-828](#)

características clínicas [827](#)

mecanismos [827](#), [828f](#)

tratamento [827-828](#)

monitoramento terapêutico de fármacos [803](#)

Antídotos [818](#), [818t](#)

Antieméticos, como causa de hiperprolactinemia [369](#)

Antiepiléticos. *Ver* Anticonvulsivantes

Antígeno carcinoembrionário (CEA) [268](#), [846t](#), [849t](#), [851t](#)

como marcador de câncer colorretal

diagnóstico [855](#)

monitoramento [855-857](#)

prognóstico [855](#)

como marcador de câncer de pulmão [863t](#), [863](#)

como marcador de câncer de tireoide medular [836](#)

como marcador de câncer gástrico [857](#)

Antígeno CD117 [857-858](#)

Antígeno de glicoproteína associado ao tumor (TA90-IC) [863](#)

Antígeno de polipeptídeo tecidual (TPA) [847t](#)

Antígeno do câncer 126 (CA125) [846t](#), [851t](#)

como marcador de câncer de ovário [849t](#), [864](#)

acompanhamento de longo prazo [866](#)

detecção de doença residual [866](#)

diagnóstico [865](#)

monitoramento [866](#)

prognóstico [866](#)

triagem [864-866](#)

fatores que interferem nos níveis [864](#), [865t](#)

Antígeno do câncer 15-3 (CA 15-3) [847t](#), [851t](#)

no monitoramento do câncer de mama [854](#)

Antígeno do câncer 19-9 (CA 19-9)

como marcador do câncer [847t](#), [851t](#)

câncer gástrico [857](#)

câncer pancreático [866](#)

na colangite esclerosante primária [261](#)

Antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC) [847t](#), [854](#)

como marcador de câncer de pulmão [863t](#), [863](#)

como marcador de câncer do colo do útero

monitoramento 854

prognóstico 854

triagem e diagnóstico 854

Antígeno específico da próstata (PSA) 846t

na triagem/diagnóstico do câncer de próstata 849t, 866-868

necessidade analítica e relatos 851t, 868

no tratamento do câncer de próstata 26, 868

Antígeno leucocitário humano (HLA) 578, 578f, 581-582

apresentação de antígeno 582

classe I 581, 581t

classe II 581-582, 581t

genes 581, 582f

Antígeno(s) 573

apresentação 582

distribuição, núcleo 600, 600f

grupo sanguíneo 521-522

receptores 573

linfócitos B. *Ver* Imunoglobulina(s)

linfócitos T. *Ver* Receptor de célula T (TCR)

reconhecimento 573, 578-582

Antígenos nucleares extraíveis (ENAs), anticorpos para 600, 600t

Antígenos tireoidianos, autoanticorpos para 394-395, 596, 614t

α 1-Antiquimiotripsina 585t

α 1-Antitripsina

deficiência 258t, 259, 273, 506

análise de DNA 890

gene 890

localização 872

propriedades 585t

testes de função hepática 246

Antitrombina 416

Anúria 130

na lesão renal aguda 137

Apetite 205-207

controle central 205-206

na caquexia do câncer 841

sal 31

sinais periféricos 206-207

Aplasia eritrocitária pura 840

Apneia da prematuridade 497

Apolipoproteína(s) 727-730

características 726t

funções 726t, 727

medição, investigação de distúrbios lipídicos 753

na síndrome nefrótica 161t

risco de doença cardiovascular e 774

Apolipoproteína A 726t, 728, 732

A-I 726t, 728

deficiência 742t, 748

A-I Milano 748

A-II 726t, 728

A-IV 726t, 728

A-V 726t, 728

estrutura anormal da 742t, 748

Apolipoproteína B 727, 726t, 728

medição, investigação de distúrbios lipídicos 753

Apolipoproteína B-48 228, 727, 728, 732

características 726t

Apolipoproteína B-100 726t, 728, 733, 893

apolipoproteína B-100 defeituosa familiar 747, 893

Apolipoproteína B-100 defeituosa familiar (FDB) 747

Apolipoproteína C 726t, 729

C-I 726t, 729

C-II 726t, 729, 732, 733

C-III 726t, 729, 732

deficiência 745

Apolipoproteína D 726t, 729

Apolipoproteína E 726t, 729

investigação de distúrbios lipídicos 753

polimorfismo 729, 739, 773, 894

Apolipoproteína M 726t, 730

Apoplexia hipofisária 374
Apraxia, mutação genética 718
APUDomas 230-231
Aquaporinas 28, 31, 130
Arginina
 estrutura 172f
 suplementação 418
Arginina vasopressina (AVP) 32, 130, 359, 412
 controle não osmótico 32
 controle osmorregulatório 32, 32f
 craniana 40-41, 41f
 ducto coletor e 130
 medidas plasmáticas, avaliação da função hipofisária 361
 na formação da ascite 264
 na gravidez 42
 na hiponatremia dilucional crônica 48, 50f
 na hiponatremia hipodipsica 45, 46, 46f
 na lesão renal crônica 148
 no diabetes insípido 40, 41-42
 resposta ao estresse 412, 413, 414
 resposta renal 32, 32f
 secreção 359
 ectópica 838, 839t
 fetal 498
 teste de privação de água. *Ver* Teste de privação de água
Aromatase 447
Artéria hepática 236, 236f
Artérias, estrutura e função 762, 762f
Articulação de Charcot 658
Articulação sinovial 651-652, 652f
Articulações 651-652
 cartilagueas 651
 desordens. *Ver* Desordens articulares
 sinoviais 651-652, 652f
Artrite
 Charcot 658
 cristal 654-658
 inflamatória 652-653. *Ver também* Artrite reumatoide (RA)
 osteoartrite. *Ver* Osteoartrite (OA)
Artrite reumatoide (AR) 598-599, 652
 anemia na 658-660
 tratamento 652
Ascite 264-265
 ácido L-ascórbico 191. *Ver também*
 Vitamina C
 causas 264-265, 264q
 infecções bacterianas e 269, 269t
 investigação 265, 265t, 265f
 monitoramento 265
Asfotase alfa 638
Asialotransferrina 683, 683f
Aspartato aminotransferase (AST)
 isoenzima mitocondrial 245
 na doença muscular 669
 na gravidez 455. *Ver também* Aminotransferases
 na hepatite aguda 255
 na hepatite alcoólica 261
 testes de função hepática 244
Aspartato, metabolismo 70
Aspiração de mecônio 497
Aspiração pulmonar, risco associado à alimentação enteral 213
Assinatura sexual 424
Asterixe 718
Ataxia 718-719
 com deficiência de vitamina E 187, 718
 de Friedreich 718
 de início precoce com apraxia oculomotora e hipoalbuminemia 718
 na deficiência de hexoaminidase 718
 na doença celíaca 719
 na lipofuscinose ceróide 719
 na xantomatose cerebrotendínea 718-719
 síndrome da ataxia/tremor associado ao X frágil 718

Ataxia telangiectasia 718

Atelectasia 89

Aterogênese

função da lipoproteína lipase 735

proteína de transferência colesterol esterase e 737

teorias da 762-764

hipótese da oxidação lipídica 762-764, 763f

hipótese da resposta à lesão 762

vitamina E e 764

Aterosclerose 759, 762-764, 777

análise de DNA 893

associação a lipoproteína de alta densidade 734

função eicosanoide 724

lecitina colesterol aciltransferase e 735

população diabética 304

Atividade dos mineralocorticoides

acidose tubular renal, tipo 4 175

alcalose não respiratória 82-83

Atividade estabilizadora da membrana, fármacos 827, 828f

Atividade física. *Ver* Exercício

Atividade lipolítica pós-heparina (PHLA) 735, 753

Atividade plasmática da renina (PRA). *Ver* Renina

Atividade semelhante à quinidina, fármacos 827, 828f

Atresia biliar 505-506

Auditoria clínica, serviços laboratoriais 24, 26

Auditoria, serviços laboratoriais 24, 25q, 24f

Autoanticorpos 595

antígenos tireoidianos 394-395, 596, 614t. *Ver também* Doenças autoimunes

detecção 595, 616

testes, em doenças do tecido conjuntivo 660-661

Avaliação alimentar 195

Avaliação de gravidade, doença 3

Avaliação do campo visual, pacientes com doença hipofisária 367

Avaliação do modelo de homeostase (HOMA) 309

Avaliação funcional, estado nutricional 197

Avaliação, serviços laboratoriais 24, 25q, 24f

Avidina, deficiência de biotina e 191

Azodipirrol 243

B

Banda gástrica 208, 208f

Banda gástrica ajustável (BGA) 208, 208f

Bandas oligoclonais 681-682, 682f, 686-687, 688

Barreira hematoencefálica (BHE)

controle do apetite e 205

permeabilidade

avaliação 681

proteínas 679-680

Basófilo(s) 575t, 578

características morfológicas 515f

contagem, variações de referência 509t, 575t

Bazedoxifeno 632

Beber 33

Beber água

compulsivamente 42, 699. *Ver também* Sede

Bem-estar materno, monitoramento 454

Beribéri. *Ver* Deficiência de tiamina (vitamina B₁)

Bexiga urinária

câncer, marcadores tumorais 852

diversão urinária 55

Bicarbonato

absorção renal 129

composição do fluido extrarrenal 35t

composição dos fluidos corporais 29t

excreção fracionada 181

excreção renal, alcalose não respiratória 82-83

manipulação tubular renal 171, 171t

medição 73

reabsorção 70, 71f, 82, 171, 171t

tamponamento 66-67

tratamento da acidose não respiratória 76

- tratamento da cetoacidose diabética [335-336](#)
- Bicarbonato de potássio [58, 58t](#)
- Bicarbonato de sódio, tratamento da acidose não respiratória [76](#)
- Bicarbonato, concentração plasmática
 - diferença crítica [16t](#)
 - metas analíticas [11t](#)
 - variação biológica [11t](#)
 - variações analíticas [11t](#)
- Biglicana [619-620](#)
- Biguanidas [319](#). *Ver também* Metformina
- Bile [237-238, 730](#)
 - composição do fluido [35t](#)
 - secreção [240](#)
- Bilirrubina
 - circulação êntero-hepática [241-242, 242f](#)
 - concentração plasmática [242, 242f](#)
 - elevada. *Ver* Hiperbilirrubinemia
 - na hepatite crônica [258](#)
 - na icterícia pré-hepática [249](#)
 - quantificação [243](#)
 - conjugada [241, 242f, 504](#)
 - na hemólise [540](#)
 - quantificação [243](#)
 - diferença crítica [16t](#)
 - metas analíticas [11t](#)
 - na hemólise [536, 540](#)
 - não conjugada [241, 504](#)
 - no líquido cefalorraquidiano [678, 683](#)
 - detecção [684](#)
 - quantificação [243](#)
 - testes de função hepática [241, 251](#)
 - urinária [132, 249](#). *Ver também* Bilirrubinúria
 - variação biológica [11t](#)
 - variações analíticas [11t](#)
- Bilirrubinúria [249](#)
 - na hepatite aguda [255](#)
- Biliverdina [241, 241f](#)
- Biodisponibilidade [790](#)
- Biológicos, tratamento da artrite reumatoide [653](#)
- Biomarcadores terapêuticos [798](#)
- Biópsia de vilo coriônico (CVS) [454, 453f, 453t, 487, 887](#)
 - análise de mutação e [486](#)
- Biopterina [488](#)
 - defeitos do metabolismo [687](#)
- Bioquímica clínica baseada em evidências, [26](#)
- Bioquímica clínica molecular 2, [871-899](#)
 - análise, aplicações
 - glossário [899](#)
 - técnicas [871](#)
 - aplicações da análise do DNA. *Ver* DNA
 - investigação de defeitos da cadeia respiratória [673](#). *Ver também* Análise genética, técnicas
- Bioquímica forense [901-909](#)
 - amostras [903](#). *Ver também* Bioquímica pós-morte
 - cadeia de custódia de documentos [903, 903q](#)
 - definição [901](#)
 - envenenamento com agentes endógenos [901, 903-905](#)
 - insulina [904, 904q](#)
 - magnésio [902t, 904-905, 904q](#)
 - sódio [905, 906q](#)
 - γ-hidroxibutirato (GHB) [903-904, 903q, 904q](#)
 - formulário de solicitação [903, 903q](#)
 - investigação comumente solicitada [902t](#)
 - problemas práticos [901](#)
- Bioquímica pós-morte [901, 902q, 905-908](#)
 - humor vítreo [906-908, 907t](#)
 - interpretação [907t](#)
 - problemas diagnósticos específicos [908-909](#)
 - afogamento [908](#)
 - anafilaxia/ reações anafiláticas [908](#)
 - diabetes [906q, 908, 909f](#)
 - hipotermia [908-909](#)
 - inflamação [909](#)

- morte súbita [909](#), [909t](#)
- testes de titulação utilizados/invalidados [906-908](#), [907t](#)
- Biotensimetria, investigação da impotência [469](#)
- Biotina [191](#)
 - avaliação baseada em dados laboratoriais [200](#)
 - deficiência [191](#)
- Biotransformação, hepática [239](#)
- Bloqueadores do canal de cálcio, tratamento da hipertensão no diabetes melito [315](#)
- Bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARBs)
 - tratamento da microalbuminúria [166](#)
 - tratamento da proteinúria
 - microalbuminúria [166](#)
 - na lesão renal crônica [157](#)
 - nefropatia membranosa [159](#)
 - tratamento do diabetes
 - doença renal [330](#)
 - risco cardiovascular [315](#)
- α -Bloqueadores, tratamento da hipertensão no diabetes melito [315](#)
- β -Bloqueadores
 - antídotos [818t](#)
 - associação a hipoglicemia [353](#)
 - hipercalcemia de redistribuição e [59](#)
 - tratamento da doença de Graves [399](#)
 - tratamento da hipertensão, no diabetes melito [315](#)
- Boca [218](#)
- Bócio
 - tóxico multinodular. *Ver* Bócio tóxico multinodular
 - na doença de Graves [398](#)
 - na lesão renal crônica [147](#)
- Bócio tóxico multinodular [400](#)
 - características clínicas [400](#)
 - diagnóstico [399f](#), [400](#)
 - patogênese [398t](#)
 - tratamento [400](#)
- Bulimia nervosa [209](#), [699](#)
- Buprenorfina, monitoramento terapêutico de fármacos [808](#)
- γ -Butirolactona (GBL) [903-904](#)
- Bypass* (transposição) gástrico em Y de Roux (RYGB) [208](#), [208f](#), [209t](#)

C

- Cadeia de documentos de custódia [903](#), [903q](#)
- Cadeia J [580](#)
- Cadeia respiratória. *Ver* Cadeia respiratória mitocondrial
- Cadeias de globina, hemoglobina [562](#)
 - controle genético da síntese [563-564](#), [564f](#)
- Cadeias leves livres no soro (CLLS) [609](#)
- Cádmio, danos tubulares [162](#)
- Cafeína
 - efeito na absorção da levotiroxina [389-390](#)
 - monitoramento terapêutico de fármacos [806](#)
- Calcidiol. *Ver* 25-Hidroxivitamina D (25(OH)D)
- Calciferol [636](#). *Ver também* Vitamina D
- Calcificação [114](#)
- Calcifilaxia [114](#)
- Calcinose tumoral [113-114](#)
- Cálcio
 - absorção intestinal [94](#), [94f](#)
 - aumentada [177](#)
 - medição [100](#)
 - teste. *Ver* teste de absorção (anterior)
 - análise da manipulação tubular [100](#), [104](#), [122](#)
 - interpretação [122](#), [123f](#)
 - cálculos [177-179](#), [177t](#)
 - composição dos fluidos corporais [29t](#)
 - concentração plasmática. *Ver* Cálcio, concentração plasmática
 - deficiência [93](#)
 - distribuição [93](#), [94t](#)
 - efeito no TmP/TFG, microalbuminúria [112](#)
 - endógena fecal [94](#)
 - excreção urinária [95](#)
 - fluxos [94-95](#), [94f](#)

função biológica 93
ingestão alimentar 94
mulheres pós-menopausa 631
saúde do osso e 629
tratamento da osteoporose 631
medição urinária 100
na doença de Paget 645
na osteoporose 630

suplementação, tratamento da osteoporose 631
teste de absorção 100, 122, 631
interpretação 122

Cálcio, concentração plasmática 93, 99

diferença crítica 16t
medição 99-100
metas analíticas 11t
na doença de Paget 645
na doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos 639-641, 640q
na lesão renal crônica 145
na osteopenia da prematuridade 503, 503t
no envenenamento 902t
no hipoparatiroidismo 106
variação biológica 11t
variação diurna 100, 100f
variações analíticas 11t

Cálcio fecal endógeno 94

Calcipotriol 98

Calcitonina 98-99

como marcador de carcinoma medular de tireoide 408, 836, 847t
efeito na TmP/TFG 112
secreção ectópica 839t
tratamento da doença de Paget 646
tratamento da osteoporose 633

Calcitriol. *Ver* 1,25-Di-hidroxitamina D (1,25(OH)2D)

Cálculo de fosfato triplo 179

Cálculo de redução do volume ECF 36, 62

deficiência de sódio 36

Cálculo de xantina 179-180

Cálculo renal 176-181

cálculos de ácido úrico 177t, 179
cálculos relacionados à infecção 179
investigação de formadores de cálculo 180, 180q
patogênese 177-180
raridades 179-180
tipos 177t
tratamento 180-181

Cálculos biliares 232, 233t

Caliurese 58

Calorimetria 197

Calorimetria direta 197

Calprotectina 229

na doença 229-230

Campesterol 778

Campylobacter jejuni, contaminação alimentar 192

Canais de água (aquaporinas) 28, 31, 130

Canalículo biliar 237f, 238

Câncer

caquexia. *Ver* Caquexia do câncer
colo do útero. *Ver* Câncer do colo do útero
colorretal. *Ver* Câncer colorretal
dieta e 210, 210t
efeito protetor das fibras alimentares 194, 210
fígado, primário. *Ver* Carcinoma hepatocelular (HCC)
gástrico. *Ver* Câncer gástrico
genética 894-897
glândula paratireoide 101, 102t
glândula tireoide. *Ver* Câncer de tireoide; *Ver também* Doenças malignas; Marcadores tumorais
mama. *Ver* Câncer de mama
pancreático, marcador tumoral 866
próstata. *Ver* Câncer de próstata
pulmão, marcadores tumorais 862-863, 863t
terapia genética 899
testicular. *Ver* Câncer testicular

Câncer colorretal 855
 análise do DNA 897
 concentrações fecais de calprotectina 229-230
 diagnóstico 855
 doença avançada, monitoramento 857
 efeito protetor das fibras alimentares 194
 gene 'deletado em carcinoma' de colo (DCC) 896
 marcadores tumorais 855-857
 monitoramento 855-857
 precauções e ressalvas 857
 prognóstico e estadiamento 855, 855t
 triagem 855

Câncer de colo do intestino não polipose hereditário (HNPCC), pré-triagem genética 857

Câncer de mama 853-854
 diagnóstico 853
 efeitos do estrogênio 844
 monitoramento, marcadores tumorais 854
 prognóstico, marcadores tumorais 854
 triagem 854, 888, 897

Câncer de ovário 864-866
 acompanhamento de longo prazo 866
 detecção de doença residual 865
 diagnóstico 865
 índice de risco de doenças malignas (IRM) 866, 865t
 monitoramento 866
 prognóstico 866
 triagem 864-866

Câncer de próstata 866-868
 efeitos do androgênio 844
 tratamento 868
 triagem e diagnóstico 866-868

Câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) 862, 863t, 863

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) 862, 863t

Câncer de pulmão, marcadores tumorais 862-863, 863t

Câncer de tireoide 407-408, 407q, 868
 diagnóstico 399f, 407-408, 407q, 868
 marcadores tumorais 408, 836, 868
 medular. *Ver* Câncer medular de tireoide
 monitoramento 868
 requisitos analíticos e relatos 868
 tratamento 408
 triagem 868

Câncer de tireoide papilar 407

Câncer diferenciado da tireoide (CTD) 407

Câncer do colo do útero 854
 monitoramento 854
 prognóstico 854
 triagem e diagnóstico 854

Câncer gástrico 219
 infecção por *Helicobacter pylori* e 218, 219
 marcadores tumorais 857

Câncer pancreático, marcador tumoral 866

Câncer testicular 463
 marcadores tumorais 868
 tumores de células germinativas. *Ver* Seminoma

Cânceres de origem primária desconhecida, marcadores tumorais 869

Capacidade de ligação total do ferro (TIBC) 531

Cápsula de Bowman 126

Capsulite, ombros 658

Captação de oxigênio
 efeitos da doença pulmonar 89
 no sangue 88
 nos tecidos 90, 90f. *Ver também* Oxigenação tecidual

Caquexia do câncer 840-842
 alterações metabólicas 841-842, 841f, 841t
 tratamento 842

Carbamazepina
 medição, indicações 815t
 monitoramento terapêutico de fármacos 801

Carbidopa 488

Carbimazol 399

Carboidrato(s)

- absorção 224-225, 225f
- aspectos clínicos 225
- investigação 225
- alimentação enteral 213
- alimentar 183-184, 224
- deficiência 184
- digestão 224-225
- ingestão no diabetes 311
- nutrição parenteral 213
- Carbonato desidratase 67, 67f, 71f, 72f
- Carboxi-hemoglobina 811-817, 829
 - medição 812-817, 815t, 829
- Carboxil ester lipase 736
- Carcinoma de tireoide medular
 - calcitonina como biomarcador 408, 836, 868
 - na neoplasia endócrina múltipla tipo 2 408, 836
 - tratamento 837
- Carcinoma hepatocelular (CHC) 268, 842
 - diagnóstico 862
 - em crianças 864
 - epidemiologia 861
 - marcadores tumorais 268, 861-862, 864
 - monitoramento 862
 - prognóstico 862
 - risco associado à porfiria hepática aguda 550
 - triagem de grupos de alto risco 862
- Cardiopatia coronária 758-759
 - risco
 - concentração plasmática de colesterol e 13, 14f. *Ver também* Doença cardiovascular (DCV)
 - terapia de reposição hormonal e 459
- Carga de sódio aguda 39
- Carga metabólica, redução 492
- Cáries dentárias 210
- Carnitina 191
 - medição no plasma, tecido e urina 675
 - transporte, medição 675
 - tratamento 493-494
- Carnitina palmitoiltransferase I (CPT I) 499-500, 500f, 663-665, 665f
- Carnitina palmitoiltransferase, medição da atividade 675
- β -Caroteno 186, 186f, 187
- Carotenoides 186
- Cartelas/cartão de esteroides 379
- Cartilagem articular 651-652, 652f
- Carvão ativado 817, 821, 822, 827
- Cascata da coagulação 518, 519f
 - função da vitamina K 188
- Catecolaminas
 - características de marcador tumoral 847t
 - efeito na distribuição de potássio 33
 - medição, diagnóstico de feocromocitoma 784-786, 785t
 - fatores que afetam os resultados 785-786, 785t
 - na hipocalemia de redistribuição 53
 - na lesão renal crônica 148
 - no transtorno de estresse pós-traumático 696
 - resposta ao estresse 9, 413, 415-416
- Catepsina K 626, 633
 - inibidores 633
- Cavéolas 722-723
- CD (*cluster* de diferenciação) 574-577, 565t
- CD36 739-740, 763
- Ceco, microflora 221
- Célula(s) de Leydig 461
 - desenvolvimento 420-421, 421f
 - hiperplasia 438
 - hipoplasia 436, 434t
 - na lesão renal crônica 146-147
 - tumores 868-869
- Célula(s) de Sertoli 461, 462f
 - na lesão renal crônica 146-147
 - tumores 463, 868-869
- Células cerebrais
 - resposta à desidratação 46

- volume na hiponatremia 47, 48, 47f
- Células estreladas 237-238, 248
- Células germinativas, definição 899
- Células haploide, definição 899
- Células intercaladas 126
- Células intersticiais medulares 128
- Células irreversivelmente falciformes (ISCs) 567
- Células mesangiais 126
- Células *natural killer* (NK) 575t, 578
- Células principais 127
- Células somáticas, definição 899
- Células β pancreáticas
 - deficiência/disfunção no diabetes tipo 2 291-293
 - destruição no diabetes tipo 1 289-290
 - medição da função 309
- Células β . *Ver* Células β pancreáticas
- Células-tronco 577, 576f
 - fontes de 613t
 - na terapia genética 898
- Celulose 194
- Centros de envenenamento 817, 831
- Ceramida 724
- Cérebro
 - creatina quinase 668
 - no líquido cefalorraquidiano 684
 - metabolismo da glicose 279-280, 341, 679, 705
 - sistema catecolaminérgico, resposta ao estresse 416
- Cerebrosídeos 724
- Ceruleína 220
- Ceruloplasmina 192, 200-201, 247
 - na doença de Wilson 247, 271
 - propriedades 585t
 - testes de função hepática 247
- Cessaçãõ do tabagismo, tratamento do diabetes melito 312
- Cetoácidos, metabolismo 68t, 69
- Cetoacidose 77
 - alcoólica 77, 337, 824
 - cetoacidose diabética *vs.* *Ver* Cetoacidose diabética diabética. *Ver* Cetoacidose diabética
- Cetoacidose diabética (CAD) 69, 77, 304, 333-336
 - bioquímica pós-morte 906q, 908, 909f
 - características bioquímicas 334, 334q
 - cetoacidose alcoólica *vs.* 333-334, 337
 - depleção de potássio 56, 335
 - mecanismos 333, 334f
 - normoglicêmicos 333-334
 - resolução 336
 - testes da cetona 305, 334
 - tratamento 334-336
 - bicarbonato 335-336
 - edema cerebral 336
 - fluidos 335
 - insulina 335
 - medidas gerais 334-335
 - reposição de potássio, magnésio e fosfato 335
- Cetoacidose normoglicêmica 333-334
- Cetogênese 69
 - na cetoacidose alcoólica 337
- Cetonas
 - bioquímica pós-morte 908, 909f
 - metabolismo em neonatos 500
- Cetonúria 334
 - nas doenças metabólicas hereditárias 480, 482
- Cetose 480, 482
- Chá 778
- Chá preto 778
- Chá verde 778
- Chaperonas moleculares, tratamento possível para diabetes insípido nefrogênico congênito 44
- “Cheirar cola” 811, 827
- Cheques Delta 17
- Choque 417
 - anafilático 587-588

Choque hemorrágico 417

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration group (DRC-EPI) 135

Chumbo

dano tubular 162

envenenamento 815*t*, 822-823

Cianose 88

Cianose central 88

Cianose periférica 88

Ciclo da ureia 239, 474*f*

Ciclo de Krebs-Henseleit 239

Ciclo do ácido tricarbóxico 663-665

metabolismo da glicose e 283

Ciclo menstrual 443

alterações uterinas 445

efeito no resultado dos testes 9

proporção aldosterona:renina 784

flutuações hormonais 444-445, 444*f*

manifestações do hipertireoidismo 397

retenção de sódio e 39

variação nos marcadores de renovação (*turnover*) óssea e 626. *Ver também* Amenorreia

Ciclofilina B 618

Ciclosporina

interação com estatina 669

monitoramento terapêutico de fármacos 794-795, 807

Ciclosporina A 613*t*

Cilindros granulares, urina 132

Cilindros, urinários 132

Cinacalcet 104-105, 642

Cintigrafia

meta-iodobenzilguanidina (MIBG) 786

na investigação de doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos 641

tireoide. *Ver* Cintilografia da tireoide

Cintigrafia com meta-iodobenzilguanidina (MIBG) 786

Cintilografia da tireoide 395-396, 399*f*

adenoma tóxico 399*f*, 400

bócio tóxico multinodular 399*f*, 400

câncer de tireoide 399*f*, 407-408

medular 837

Doença de Graves 398, 399*f*

Circulação êntero-hepática

ácidos biliares 240, 240*f*, 730

bilirrubina e urobilinogênio 241-242, 242*f*

Circunferência da barriga 196

Circunferência do braço (CB)

medição 196

Circunferência do quadril 196

Cirrose 77, 263-268

ascites 264

diagnóstico diferencial 265, 265*t*, 265*f*

monitoramento 265

biliar primária 261

da infância da Índia 272*t*, 273

distúrbios vasculares 263. *Ver também* Doença hepática alcoólica

em homens 267, 267*t*

encefalopatia hepática 263

hormônios sexuais e suas proteínas de ligação 266-268

intolerância à glicose 268, 301

problemas renais 265-266

diagnóstico diferencial 266*t*

Cirrose biliar primária (CBP) 261, 654*t*

Cirrose infantil indiana 272*t*, 273

Cirurgia

bariátrica. *Ver* Cirurgia bariátrica

glândula hipófise (pituitária). *Ver* Cirurgia hipofisária

glândula tireoide. *Ver* Cirurgia da tireoide

perioperatório para tratamento de pacientes diabéticos 338

Cirurgia bariátrica 208

contraindicações 208

monitoramento após 208, 209*t*

neuropatia associada à 712

para tratamento do diabetes tipo 2 296, 324-325

procedimentos de má absorção e restritivos combinados 208, 208*f*

procedimentos restritivos 208, 208f
resolução do diabetes melito tipo 2 após 208, 291-292, 296, 325

Cirurgia da hipófise

avaliação da função hipofisária após 366
reavaliação após 373
tratamento da acromegalia 370
tratamento da síndrome de Cushing 373

Cirurgia da tireoide

hipotireoidismo após 404
tratamento da doença de Graves 399, 400

Cistatina C 136

líquido cefalorraquidiano 680f, 680t, 683

Cisteamina 494

Cisteína 185

estrutura 173f

Cisterna magna, líquido cefalorraquidiano 678

Cistina 172f

cálculos 172-173, 177t, 179
estrutura 173f
excreção urinária, normal 173

Cistinose 176, 494, 503

Cistinúria 172-173

manifestação clínica 172-173
modo de hereditariedade 173
tratamento 173

Citalopram

monitoramento terapêutico de fármacos 803
overdose 828

Citocinas 585-588

grupos principais 414, 586t
hormônios endócrinos vs. 585, 587t
inflamatórias 578, 585
resposta ao estresse 414

Citocromo c oxidase (COX) 671, 672f

Citocromo c, reduzido 673

Citocromo P450

estudos farmacogenéticos 798-800, 889
metabolismo do paracetamol 819, 819f

Citometria de fluxo 510-511, 511f

investigação de hemólise 542

Citrato de potássio

inibição da formação de cálculo de cálcio 179
tratamento da hipercalemiúria 178
tratamento da hiperocalúria 178-179
tratamento da hipocalemia 58, 58t

Classificação da OMS 741-722, 741t. *Ver também* Hipercolesterolemia; Hipertrigliceridemia

Classificação de Child-Turcotte-Pugh 252, 252t

Classificação de Fredrickson, hiperlipidemias 741-722

Clitoromegalia 425, 427, 436

Clomifeno 449

Clomipramina, monitoramento terapêutico de fármacos 803

Clonagem 573

Clonagem 881

posicional, definição 899

Clone, definição 899

Cloranfenicol, monitoramento terapêutico de fármacos 804

Cloreto

composição do fluido extrarrenal 35t
composição dos fluidos corporais 29t
concentração no humor vítreo, pós-morte 906, 907t
concentração plasmática
acidose tubular renal 174
no envenenamento 902t
depleção 56, 58
retenção 58

Cloreto de potássio 58, 58t

Cloreto de sódio

envenenamento 905, 906q

Cloroquina

envenenamento 815t, 822

Clorpromazina 699

Clorurese 58

Clozapina 699
Cluster de diferenciação (CD) 574-577, 565t
Co-oxímetros 91
Coagulação intravascular disseminada 512, 514f, 521
Cobalamina. *Ver* Vitamina B₁₂
Cobre 192-193
 acúmulo. *Ver* Doença de Wilson
 alimentação 192
 avaliação baseada em dados laboratoriais 201
 concentração plasmática, na doença de Wilson 271-272
 concentração tecidual, na doença de Wilson 272
 deficiência 192-193, 201, 707, 712
 retenção, na colangite esclerosante primária 261
 sobrecarga 193
Codominante, definição 877, 899
Códons 873
Coeficientes de variação (CV) 10, 12
Coenzima Q10 212
Cogumelos, envenenamento 830, 830t
Colágeno 618
 ligações cruzadas 625, 625f
 metabólitos, testes sorológicos para fibrose hepática 248
 síntese 618, 619f
 telopeptídeos 625-626, 625f, 644, 646
Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) 221, 249, 261
Colangite esclerosante primária (CEP) 261
Colchicina 656
Colecalciferol 96
Colecistocinina (CCK)
 controle do apetite 206
 na bulimia nervosa 210
Colestanoiose 714, 718-719, 730
Colestase 240, 249
 atividade da fosfatase alcalina 243
 lipoproteína X na 727, 751
 na gravidez 267-268, 454
Colestase intra-hepática da gravidez 267-268, 454
Colesterol 722-723
 absorção 730
 alimentos, efeito na concentração plasmática 778
 clivagem da cadeia lateral, esteroidogênese ovariana 446, 447f
 concentração plasmática. *Ver* Colesterol, concentração plasmática
 cristais, líquido sinovial 658
 efluxo 734
 estrutura 446f, 722f
 função 722t
 HDL. *Ver* Colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL)
 LDL. *Ver* Colesterol de proteína de baixa densidade (LDL)
 medição, investigação de distúrbios lipídicos 752
 metabolismo hepático 240, 240f, 722, 730
 não HDL, medição 753
 nas membranas 722-723
 nuclear 726
 síntese, defeituoso na síndrome de Smith-Lemli-Opitz 473
 total 752
 risco de doença cardiovascular e 773
 trânsito hepático 733
 transporte reverso 734f, 734
Colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL)
 desordens hereditárias que afetam 748-749, 748q
 efeito da menopausa 458
 efeito da terapia de reposição hormonal 458
 efeito dos contraceptivos orais 457
 medição 752
 risco de doença cardiovascular e 773-774
Colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL)
 efeito da menopausa 458
 efeito de contraceptivos orais 457
 efeito de terapia de reposição hormonal 458
 medição 752-753
Colesterol, concentração plasmática
 alterações relacionadas à idade 8

- diferença crítica [16t](#)
- diferenças nos gêneros [8](#)
- efeito do colesterol alimentar [778](#)
- metas analíticas [11t](#)
- na síndrome nefrótica [161](#), [161t](#)
- no diabetes tipo 2 [295](#)
- variação biológica [11t](#)
- variação normal [13](#), [14f](#)
- variações analíticas [11t](#)

Coleta de urina

- investigação de formadores de cálculo [180](#)
- poliúria noturna [44-45](#)
- proteinúria [167](#)

Colina [191](#)

Colinesterase, medição [815t](#)

Colipase [228](#)

Colite ulcerativa

- concentração fecal de calprotectina [229-230](#). *Ver também* Doença intestinal inflamatória (DII)

Colo do intestino

- absorção de fluido e eletrólitos [55-56](#)
- microflora [221](#). *Ver também* Trato gastrointestinal

Coma

- diabético [333-334](#), [705](#)
- Escala de Coma de Glasgow (ECG) [702](#), [702t](#)
- hiperglicêmico [705](#)
- mixodema [405](#)

Comer terra [55](#)

Comparação de resultados

- com valores prévios [15-17](#), [16t](#)
- resultados observados vs. limites de referência [15](#)

Compensação respiratória

- acidose não respiratória [73](#), [74-75](#)
- alcalose não respiratória [82](#)

Complacência, drogas. *Ver* Aderência, fármacos/drogas

Complemento [583-584](#), [583f](#)

- ações biológicas [583](#), [583t](#)
- deficiência [592](#)
 - infecções associadas [589](#), [589t](#)
- quantificação [616](#)
- regulação [583-584](#), [583t](#)
- via de ativação [583](#), [583f](#)
 - via alternativa [583](#), [583f](#)
 - via clássica [583](#), [583f](#)
 - via da lectina [583](#), [583f](#)

Complemento C3 [584t](#)

Complexo de ataque à membrana [583t](#)

Complexo de Carney [837](#)

Complexo de histocompatibilidade principal (MHC) [581](#)

- locus [582f](#). *Ver também* Antígeno leucocitário humano (HLA)

Complicações maternas, diabetes na gravidez [338q](#)

Componentes da cadeia respiratória mitocondrial [666f](#)

- defeitos, investigação [671-673](#)
 - medição da atividade do complexo da cadeia respiratória individual [673](#)
 - medição da oxidação mitocondrial [671-673](#)
 - técnicas de biologia molecular [673](#)

Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) [509](#)

Concentração de proteína

- deficiência de sódio [36](#)
- diferença crítica [16t](#)
- efeito da postura [9](#)
- metas analíticas [11t](#)
- variação biológica [11t](#)
- variações analíticas [11t](#)

Concentração inibitória mínima (MIC) [804](#)

Concepção [445](#)

Condição ácido-básica

- avaliação [73-74](#)
- distribuição de potássio e [33](#). *Ver também* Homeostasia do íon hidrogênio
- interpretação de dados [85-86](#), [85f](#)
- na lesão renal aguda [141](#)
- na lesão renal crônica [144-145](#)

Condições induzidas por medicações

- anemia aplásica 535
- delírio 693, 677t
- diabetes melito 300
- disfunção da tireoide induzida pela amiodarona 398t, 401
- elevação de estatina induzida pela atividade da creatina quinase 669
- ginecomastia 468t
- hiperlipidemia. *Ver* Hiperlipidemia
- hiperprolactinemia 369
- hipoglicemia. *Ver* Hipoglicemia
- hipolipidemia 752
- impotência erétil 469q
- lesão hepática 259-261, 268t
- lesão tubular 162
- osteomalácia hipofosfatêmica induzida por antiácidos 635t, 636, 637
- pancreatite aguda 233t
- Condrocalcinose 657
 - na hemocromatose 658
- Consumo de café 778
- Consumo de frutas, risco de doença cardiovascular e 778
- Consumo de peixe 777
- Consumo de vegetais, risco de doença cardiovascular e 778
- Contagem de células, células sanguíneas 509
- Contagem sanguínea total (FBC) 508-510, 509t
 - investigação de hemoglobinopatia 569
 - investigação de transtornos psiquiátricos 693t
- Contaminação cruzada 852q
- Contraceção
 - métodos hormonais 456, 457t
 - injetável 457t, 458
 - oral. *Ver* Contraceptivos orais (COs)
 - métodos não hormonais 456
- Contraceptivos orais (COs) 456-459
 - efeitos metabólicos 457-458
 - hiperlipidemia associada 751
 - risco de doença vascular 457
- Contraceptivos orais combinados 456, 457t
 - contraindicações 457
 - efeitos metabólicos 457-458
- Contraceptivos somente de progestógeno 457t, 457, 458
- Contratura de Dupuytren 658
- Controle de qualidade interno (CIQ) 22
 - medição de marcador tumoral 851
- Controle glicêmico
 - intensivo 325
 - obstáculos para alcançar 325-329
 - testes 306
- Convulsões
 - alcalose e 83
 - relacionada ao envenenamento 817. *Ver também* Convulsões
- Convulsões
 - na porfiria aguda 549
 - neonatal, apresentação da doença metabólica hereditária 474-475, 475t. *Ver também* Convulsões
- Copeptina 769
- Coproporfiria hereditária (HCP) 545t, 548t, 549
 - fisiopatologia 549
 - homozigose 554
 - triagem 553t. *Ver também* Porfiria(s), aguda
- Coproporfiria, hereditária. *Ver* Coproporfiria hereditária (CPH)
- Coproporfirina 548t, 550
 - urinária
 - aumentada 560, 559t
 - na síndrome de Dubin-Johnson 250, 560
- Coproporfinogênio oxidase 544-545, 546f
- Cordocentese 453t, 454
- Coreia 717
- Coriocarcinoma 861. *Ver também* Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)
- Corpos cetônicos 334, 675
 - efeitos do jejum 346, 346f
 - utilização pelo cérebro 279-280
- Corpos de Heinz 540
- Corpúsculos de Döhle 515, 516f
- Corticotrofina. *Ver* Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

Cortisol

- avaliação da função hipofisária 364, 365
 - investigação hormonal basal 360-361
 - precisão do ensaio 362
 - reprodutibilidade do teste dinâmico 362
 - resposta *borderline* 362
 - teste curto de estimulação com tetracosactídeo 361
 - teste de estresse com insulina 361
 - tratamento com esteroides e 365
 - variação normal 362
- efeitos anti-inflamatórios 415
- efeitos anti-insulínicos 413, 415
- livre na urina, triagem para síndrome de Cushing 371
- na depressão 695-696, 697
- na doença de Cushing 372
- na insuficiência autônoma associada à hipoglicemia 327
- na lesão renal crônica 148
- no hipertireoidismo 397
- no hipotireoidismo 403
- no transtorno de estresse pós-traumático 696, 697
- resposta ao estresse 9, 413, 415
- salivar da meia-noite 371
- secreção 357-358
 - resposta à hipoglicemia 342
- variação diurna 8-9

Cortisol salivar da meia-noite 371

- Cotransportador 1 de glicose dependente de sódio (SGLT1) 172, 281, 281*t*
- Cotransportador 1 de sódio-glicose (SGLT1) 172, 281, 281*t*, 340
- Cotransportador 2 de glicose dependente de sódio (SGLT2) 172, 281, 281*t*
- Cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) 172, 281, 281*t*, 340

Craniofaringiomas 374

Creatina quinase (CK) 662-663, 668, 768

- atividade aumentada, causas 9, 668, 668*q*
 - estatinas 669
- diferença crítica 16*t*
- diferenças na origem étnica 8
- efeito do exercício 9, 668
- medição plasmática, investigação de doença muscular 667-669
- metas analíticas 11*t*
- variação biológica 11*t*
- variações analíticas 11*t*

Creatina quinase-BB (CK-BB) 668

- no líquido cefalorraquidiano 684

Creatina quinase-MB (CK-MB) 668, 768

- como biomarcador de lesão aguda do miocárdio 765, 766*f*, 768-769

Creatina quinase-MM (CK-MM) 668

Creatinina 133

- bioquímica pós-morte 907*t*
- concentração plasmática. *Ver* Creatinina, concentração plasmática
- manipulação tubular renal 171*t*
- urinária, avaliação do metabolismo cálcio 100

Creatinina, concentração plasmática

- alterações relacionadas à idade 8
- avaliação da função renal 133-134, 134*f*
- diferença crítica 16*t*
- efeito da ingestão alimentar 9
- em pacientes obesos 8
- interpretação de resultados 15
- metas analíticas 11*t*
- na lesão renal crônica 144
- relação com eliminação da creatinina 133-134, 134*f*
- variação biológica 11*t*
- variações analíticas 11*t*

Crescimento

- atrasado, puberdade tardia e 376, 439
- efeitos do tratamento para doenças malignas 842-844
- função da vitamina A 187
- no diabetes melito 301
- retardada, na lesão renal crônica 145-146, 146*q*
- velocidade aumentada na puberdade normal 424

Crescimento somático

- efeitos do tratamento das doenças malignas 842-844. *Ver também* Crescimento

Crianças
apresentação da doença metabólica hereditária 475
complicações associadas ao diabetes materno 338q
desnutrição proteico-energética 202, 203
função da tireoide 387
marcadores tumorais 863-864.
Ver também Recém-nascidos

diabéticas, nutrição e crescimento 301
doença hepática 507
hiperbilirrubinemia conjugada e doença hepatocelular 505-506, 506q
doença óssea 646, 647t
envenenamento 811
função da tireoide 387
hipercalcemia, causas 104q
renovação óssea 646
sangramento devido à deficiência de vitamina K 188-189. *Ver também* Neonatos
síndrome da morte súbita infantil 909, 909t
taxas de mortalidade 495
tratamento para doenças malignas, efeitos no crescimento 646
variações de referência da aldosterona 788

Criofibrinogenemia 606
Criofibrinogênio 606, 606q
Crioglobulinas 606, 606q
Crioprecipitado 525
Crioproteínas 606, 606q
Criptorquidismo 465
Crise Addisoniana 377
hipoglicemia na 352
Crise carcinoide 832-833
Crise tireoidiana 396
Cristais de ácido oxálico 654, 658
Cristais de fosfato de cálcio básico (CPB) 654, 657
Cristais de pirofosfato de cálcio (PFC) 654
Cristais de urato monossódico (UM) 654, 656f
Cristais, urina 132
Cromatografia de camada fina (TLC), investigação de doença metabólica hereditária 482, 483
Cromatografia de troca iônica, na investigação de desordens dos aminoácidos 483
Cromatografia líquida de alta eficiência desnaturante (DHPLC), triagem de mutações 884
Crômio 194
avaliação baseada em dados laboratoriais 201
deficiência 194
fontes alimentares 194
toxicidade 194, 201, 823

Cromogranina A (CgA) 833-834, 835, 847t
bioquímica pós-morte 907t

Cromossomo X, mapeamento genético 872, 872f
Cromossomo Y 420-421, 461
Crossover 876, 876f
definição 899

Cubilina 155, 532

Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina 88-89, 89f, 90, 90f, 562
normal vs. hemoglobina falciforme 563f

Curvas características de operação do receptor (ROC) 20, 20f

CYFRA 21-1 847t, 863t, 863
CYP2D6 798-800, 889

D

Dados bioquímicos 6-21
aquisição 6, 7t
comparação. *Ver* Comparação de resultados
fatores que afetam 7-13
analíticos 10-12
pós-analíticos 13
pré-analíticos 7-10
interpretação 13-17
usos 1-5. *Ver também* Testes
valor preditivo. *Ver* Valor preditivo dos testes

Decorina 619-620

Defeitos de adesão dos leucócitos 592

Defeitos do ciclo da ureia 474f
apresentação em neonatos 473, 482

apresentação na idade jovem 476
apresentação na puberdade 475-476

investigação

análise urinária de ácido orótico 484
medição de amônia plasmática 480, 482

tratamento

fármacos/drogas 493-494, 483f
redução da carga metabólica 492
transplante de fígado 491

Deferasirox 565-566

Deferiprona 565-566

Deficiência crônica de energia (DCE) 202
em adultos ocidentais 203

Deficiência de 11 β -hidroxilase 360t, 431, 433t, 781t. *Ver também* Hiperplasia suprarrenal congênita (HSC)

Deficiência de 17,20-liase 436, 434t

Deficiência de 17 β -Hidrosteróide desidrogenase tipo 3 (17 β -HSD3) 436, 434t

Deficiência de 1 α -hidroxilase 635

Deficiência de 21-hidroxilase 360t, 377, 427, 431, 433t
início tardio 377

perda de sódio 36. *Ver também* Hiperplasia suprarrenal congênita (HSC)

Deficiência de 3-fosfoglicerato desidrogenase 488-489

Deficiência de 5 α -reductase 434t, 436, 466

Deficiência de ácido homogentísico oxidase. *Ver* Alcaptonúria

Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) 472, 474, 475, 675
análise de mutação 487

análise urinária de ácido orgânico 484

triagem neonatal 477

Deficiência de adenosina desaminase (ADA) 492, 539

Deficiência de adenosina fosforibosil transferase (APRT) 180

Deficiência de aldolase B 475

Deficiência de aminoácido aromático descarboxilase (AADC) 489

Deficiência de anidrase carbônica II 649

Deficiência de carnitina 675

Deficiência de ceramida tri-hexosidase. *Ver* Doença de Fabry

Deficiência de citationina β -sintase, desafio da piridoxina 490

Deficiência de citocromo P450 aromatase 431, 433t

Deficiência de citocromo P450 oxidoreductase (ORD) 428, 431, 433t, 436, 434t

Deficiência de colesterol desmolase 36, 360t. *Ver também* Hiperplasia suprarrenal congênita (HCSR)

Deficiência de corticosterona metil oxidase 36, 60

Deficiência de di-hidropteridina reductase 488

Deficiência de estrogênio

efeito no metabolismo do cálcio/osso 99

em mulheres jovens, causas 629, 629q

nas mulheres pós-menopausa 458

manejo. *Ver* Terapia de reposição hormonal (TRH)

Deficiência de fenilalanina hidroxilase 490t, 878. *Ver também* Fenilcetonúria (PKU)

Deficiência de fitanolil-CoA hidroxilase 712

Deficiência de folato 512, 707, 712

características 532

causas 532

na doença maligna 840, 840t

Deficiência de frutose 1,6-difosfatase 78, 275

Deficiência de fumarilacetoacetato hidrolase 506

Deficiência de glicocerebrosidase, terapia de reposição enzimática 489

Deficiência de glicose 6-fosfatase 78, 282

Deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase 283, 505, 538

medicamentos e produtos químicos associados à hemólise 538, 538t

heterogeneidade 878

mapeamento genético 872f

testes 542

Deficiência de gonadotrofina 367, 375-376

amenorreia 360, 375f, 376

investigação 359-360, 363-364, 375

após cirurgia hipofisária 366

homens 359-360

interpretação de concentração de testosterona limítrofe 375

mulheres 360, 375, 375f

puberdade tardia 375-377, 439

síndromes associadas 439

tratamento 375. *Ver também* Hipogonadismo

Deficiência de hexoaminidase 718

Deficiência de hexosaminidase A 707

Deficiência de hidroxil-acil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHADD) 476-477, 484
Deficiência de hidroxil-acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCADD) 476-477, 484
Deficiência de hormônio do crescimento (GH) 374-375
 adulto 287, 367, 375
 efeito da sensibilidade à insulina 287
 ganho de peso 205
 hipoglicemia devido a 352
 investigação 361, 362, 364, 366, 367
 prevenção/reversão de complicações microvasculares no diabetes 303
 reavaliação do estado do hormônio do crescimento em adultos jovens 363
 tratamento com hormônio do crescimento. *Ver* Tratamento com hormônio do crescimento (GH)

Deficiência de N-acetilglutamato sintetase (NAGS) 474f, 489
Deficiência de NAGS (N-acetilglutamato sintetase) 474f, 489
Deficiência de piridoxamina 5-fosfato oxidase 488
Deficiência de piruvato carboxilase 78
Deficiência de piruvato quinase (PK) 539, 542
Deficiência de sódio 34-37
 apresentação clínica 34
 causas 34-36
 investigação laboratorial 36-37
 tratamento 37, 37t. *Ver também* Hiponatremia

Deficiência de tetra-hidrobiopterina 717
Deficiência de tiamina (vitamina B1) 189, 199, 214, 694
 encefalopatia 189, 704
 manifestações 189
 neuropatia periférica 189, 712

Deficiência de vitamina B₁₂ 220, 222, 512, 532
 características 704
 degeneração da medula espinal 707
 encefalopatia 704
 neuropatia periférica 711
 causas 534
 concentração sérica de folato 532
 investigação laboratorial 534-535
 na doença maligna 840t
 tratamento 711. *Ver também* Anemia perniciosa

Deficiência de vitamina D 199, 629, 631
 hemólise em neonatos 540
 na síndrome nefrótica 160-161
 no hiperparatireoidismo primário 642-643
 osteomalácia 633-635
 tratamento 108
 respostas 636. *Ver também* Suplementação de vitamina D

Deficiência de α -galactosidase. *Ver* Doença de Fabry
Deficiência de β -hidroxisteroide desidrogenase 360t
 perda de sódio 36
 tipo 2 433t, 436, 434t. *Ver também* Hiperplasia suprarrenal congênita (CAH)

Deficiência do ligante CD 591
Deficiência imunológica 588-593
 infecção e 589, 590q, 589t
 investigação 589-590, 590f
 ensaios fracionados 615-616
 primária 590-592
 secundários 592-593
 causas 592t

Deficiências nutricionais
 como causa de anemia 528-531
 depressão e 696
 neuropatia periférica e 712. *Ver também* tipos específicos

Déficit de base 74
Delírio 693
 causas 693, 677t

Demeclociclina, diabetes insípido nefrogênico e 42
Demência 695, 706
 análise do líquido cefalorraquidiano 687-688, 706

Denosumab 633
Densidade mineral óssea
 alterações relacionadas à idade 629
 associada à doença intestinal 224
 definição de osteopenia 627
 definição de osteoporose 627
 efeito da atividade física 629

efeito da nutrição parenteral 214-215
efeito da perda do hormônio sexual 629
efeitos do tabagismo 629
reduzida 627

Densitometria óssea 629-630

na investigação de doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos 641

Densitometria, óssea. *Ver* Densitometria óssea

Deoxipiridinolina 625, 625f

Depleção de potássio 34

alcalose não respiratória 82-83

causas extrarrenais 54-55, 54q

causas renais 55, 55q. *Ver também* Hipocalcemia

na cetoacidose diabética 56, 335

Depleção de substrato, tratamento de doença metabólica hereditária 494

Deposição de pirofosfato de cálcio (CPPD) 657

Depressão 695-696

anormalidades da secreção do hormônio do crescimento 699

características 695

função da tireoide e 695, 697

função suprarrenal e 696, 697

na síndrome metabólica e diabetes 696

Derivados do ácido fibríco (fibratos) 740, 754, 755t

tratamento do risco cardiovascular relacionado ao diabetes 313

Desamino-8-d-arginina vasopressina. *Ver* Desmopressina (dDAVP)

Descontaminação intestinal 817

Desenvolvimento da mama 422-423, 423f

inicialmente isolada 438

Desenvolvimento do sexo

desordens. *Ver* Desordens de desenvolvimento sexual (DDS)

normal 420-422, 421f, 461

Desequilíbrio de *linkage* 876

definição 899

Desequilíbrio ventilação-perfusão 88, 89

Desferrioxamina 556, 565-566, 642

teste, pacientes em diálise 640-641, 650

tratamento da sobrecarga de ferro 818t, 822

Desidratação, resposta das células cerebrais 46

Desidroepiandrosterona (DHEA)

no gênero feminino 448

produção, na puberdade 422

Desmame, doença metabólica hereditária

apresentação 475

17,20-Desmolase 446-447

Desmopressina (dDAVP) 42

terapia de reposição 379

teste de estimulação 371

teste de privação de água 42, 364

tratamento da poliúria 43

Desnaturação, DNA 879

Desnutrição proteico-energética (DPE) 202

em crianças 203, 227

hipoglicemia 354. *Ver também* Má nutrição

Desordem ácido-básica tripla 87

Desordem congênita de glicosilação (CDG) 488

Desordem de Hartnup 173-174, 174q, 190

Desordem tubular renal 170-176

anormalidades isoladas da função tubular 172-176

defeitos tubulares generalizados 176

osteomalácia/raquitismo como resultado de 636, 636q. *Ver também* Túbulos renais, lesão

Desordens ácido-básicas mistas 86-87

causas 86q

interpretação de dados ácido-básicos 85, 85f, 86

Desordens articulares 652-658

autoimune 598, 614t, 653, 654t, 660-661

dores e 653-654

na doença endócrina 658

na doença sistêmica 658. *Ver também* Artrite. *desordens específicas*

testes laboratoriais 658-661

Desordens da medula espinal 707

causas 707q

Desordens de desenvolvimento sexual (DDS) 420, 424-437

avaliação da anatomia interna 426

avaliação da genitália externa [425-426](#), [426f](#)

classificação [431-437](#), [433t](#)

DDS XX. *Ver* Desordens XX do desenvolvimento sexual

DDS XY. *Ver* Desordens XY de desenvolvimento sexual. *Ver também* desordens específicas
definição [424](#)

exame geral de recém-nascidos com suspeita de DDS [425](#)

investigação

adolescentes com DDS [427-428](#), [427f](#)

fator semelhante à insulina 3 [428](#)

função dos geneticistas clínicos [430-431](#)

hormônio anti-mülleriano [428](#), [430t](#)

inibinas [429-430](#)

medição de esteroides e sua interpretação [428](#), [429f](#)

recém-nascidos com DDS [426-427](#)

teste de estimulação da gonadotrofina coriônica humana [430](#), [431f](#)

manejo, princípios gerais [425](#)

terminologia [424](#), [425t](#)

Desordens do hipotálamo

amenorreia [360](#), [363-364](#), [375f](#), [376](#)

olidipsia [42](#), [47](#)

Desordens do movimento [715-718](#)

Desordens dos aminoácidos [483](#), [483t](#)

investigação [483](#), [483q](#)

primárias [483](#)

renal [483](#), [483t](#). *Ver também* *desordens específicas*

Desordens endócrinas

associadas ao diabetes [301](#)

autoimune [596-601](#), [614t](#)

em transtornos psiquiátricos [697-699](#)

hipertensão e [782](#), [781t](#)

hipoglicemia devida a [352](#)

na anorexia nervosa [209](#), [210q](#)

na bulimia nervosa [210](#)

na doença renal crônica. *Ver* Doença renal crônica (DRC)

neuropatia periférica e [712](#)

no diabetes secundário [298-300](#). *Ver também* *anormalidades endócrinas específicas*

no transtorno de estresse pós-traumático [696](#)

sistema articular e [658](#)

Desordens mitocondriais

DNA mitocondrial (DNAmt) [673](#)

herança [478-479](#), [479f](#), [877](#)

investigação. *Ver* Cadeia respiratória mitocondrial

mutações [673](#), [875-876](#)

doença metabólica hereditária [476](#), [478-479](#)

neuropatia nas [714](#), [715t](#)

Desordens nutricionais [202-215](#)

desnutrição. *Ver* Má nutrição

obesidade. *Ver* Obesidade. *Ver também* *desordens específicas*

transtornos alimentares [209-210](#)

tratamento

dietas terapêuticas [210-212](#), [211t](#). *Ver também* Manejo alimentar; Nutrição

nutracêuticos [210-212](#)

suplementos alimentares [210-212](#)

suporte nutricional. *Ver* Suporte nutricional

Desordens peroxissomais, investigação [485](#)

Desordens relacionadas ao estresse [692t](#)

Desordens respiratórias

efeitos na captação de oxigênio no sangue [89](#)

neonatos [496-497](#)

Desordens somatoformes [692t](#)

Desordens XX do desenvolvimento sexual [431](#), [433t](#)

DDS ovotesticular 46XX [431-436](#)

DDS testicular 46XX [431-436](#). *Ver também* Desordem de desenvolvimento sexual (DDS)

excesso de androgênio [431-436](#), [433t](#)

Desordens XY de desenvolvimento sexual [427-428](#), [433t](#), [434t](#), [466](#)

avaliação da anatomia interna [426](#)

com baixa concentração de testosterona e alta concentração de precursor esteroide [436](#), [434t](#)

com baixa concentração de testosterona e baixa concentração de precursor [436](#), [434t](#)

com concentração normal de testosterona, concentração normal de precursor e concentração baixa de DHT [436](#)

com concentração normal de testosterona, concentração normal de precursor e concentração normal de DHT [436-437](#)

exame físico [425](#). *Ver também* Desordem de desenvolvimento sexual (DDS)

investigação em adolescentes [427-428](#)

Desreguladores endócrinos 463
Desvio 10-11, 12
Desvio padrão 10, 15
Detecção de alelo mediado à ligase 881-883, 883f
DEXA (absortometria de raio X de energia dupla) 224, 629-630
Dextrometorfano 493
Dextrose salina 37t
Di-hidrofolato 533f
Di-hidrotestosterona (DHT) 267, 462
ações biológicas 462t, 466
efeitos nos folículos pilosos 450
no desenvolvimento sexual fetal 421
teste de estimulação da gonadotrofina coriônica humana 430
1,25-Di-hidroxitamina D (1,25(OH)2D) 94-95, 97
ação
defeitos 635
locais 98
análogos sintéticos 98. *Ver também* Tratamento com calcitriol
câncer e 98
inativação 97
medição 98, 199, 635, 635t
na doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos (DRC-MBD) 638-639
na lesão renal crônica 145
na osteomalácia 633-635, 637
regulação do fosfato 110
síntese
defeitos 635
fetal 501
locais 97
Di-iodotirosina (DIT) 384
Diabetes autoimune latente do adulto (LADA) 289
Diabetes do início da maturidade do jovem (MODY) 298
fatores genéticos 292, 298
MODY 1 298
MODY 2 282, 298
MODY 3 298
MODY 4 298
MODY 5 298
Diabetes iatrogênico 300
Diabetes insípido (DI) 40, 361, 367, 377, 499
após cirurgia da hipófise 366
causas 40-41, 41q
craniano. *Ver* Diabetes insípido craniano (CDI)
deficiência de água 45
investigação 361
infusão salina hipertônica 364
teste de privação de água. *Ver* Teste de privação de água
nefrogênico. *Ver* Diabetes insípido nefrogênico (NDI)
poliúria 40-41, 41f
Diabetes insípido craniano (CDI) 40
causas 40-41, 41q
infusão salina hipertônica 43
teste de privação de água 42
tratamento 43
Diabetes insípido nefrogênico (DIN) 40
causas 40-41, 41q, 43
congenito 41-42, 44
teste de privação de água 42
tratamento 43
Diabetes insípido nefrogênico congênito 41-42, 44
Diabetes insípido relacionado à vasopressinase 42
Diabetes instável 333
Diabetes melito 278-279
associações endócrinas 301
avaliação do modelo de homeostasia (HOMA) 309
bioquímica pós-morte 906q, 908, 909f
causas pancreáticas/relacionadas ao álcool 298-299
classificação 287-301, 290q
como fator de risco para doença cardiovascular 775, 775f
complicações 329-333
aguda 329
crônica 329-330

- efeito do controle glicêmico intenso 325
- macrovascular 301, 303-304, 312
- contraceptivos orais e 457-458
- crescimento 301
- definição 287-288
- depressão e 696
- desordens articulares 658
- diabetes do início da maturidade do jovem. *Ver* Diabetes do início da maturidade no jovem (MODY)
- diagnóstico 287-301, 304
 - critérios de diagnóstico 287, 288q, 288t, 289q
- estresse emocional e 329
- funções das vias metabólicas intracelulares para glicose 282-283
- gestacional. *Ver* Diabetes melito gestacional
- hipertrigliceridemia no 749-750
- hipofosfatemia 116
- hipoglicemia no 347-348
 - classificação 347, 347q
 - dano tecidual 303
 - definição 347
 - fisiopatologia e fatores de risco 347, 347q
 - incidência 347
 - tratamento 348
- iatrogênico 300
- impotência e 468
- inadequadamente controlado 303-304
- indivíduos de alto risco 306
- investigação 308
- mecanismos de lesão tecidual pelo diabetes 301-303
 - microvascular 301, 303
 - relacionado à gravidez 338q. *Ver também* complicações específicas
- medição bioquímica 304-309
 - controle glicêmico recente 306
 - hiperinsulinêmico 308
 - medição da função das células β 308
 - medição de glicose 288q, 288t, 304
 - pós-morte 906q, 908, 909f
 - resistência à insulina 306-309
 - teste de tolerância à glicose intravenoso (TTGIV) 308
 - teste de tolerância oral à glicose. *Ver* Teste oral de tolerância à glicose (TOTG)
 - testes das cetonas 305-306, 329
- microalbuminúria 165
- nutrição 301, 311
- patogênese 302-303
- pés no 331
- poliúria 40
- resistência à insulina. *Ver* Tratamento de resistência à insulina 307f, 310-339
 - “regras do dia doente” 328-329
 - aspectos gerais 310-315
 - cessação do tabagismo 312
 - complicações 329-333. *Ver também* complicações específicas
 - diabetes instável 333
 - diabetes tipo 1. *Ver* como Diabetes melito, tipo 1
 - diabetes tipo 2. *Ver* como Diabetes melito, tipo 2
 - dieta 311
 - dietas terapêuticas 211t
 - doenças intercorrentes 328-329
 - educação do paciente 312
 - exercícios 311-312
 - hipoglicemia 347-348
 - na gravidez 338-339
 - no contexto hospitalar 337-338
 - obstáculos para atingir o controle glicêmico 325-329
 - risco cardiovascular, tratamento farmacológico 312-315
 - terapia de diminuição da glicose. *Ver* Terapia de diminuição da glicose, diabetes
- secundária 290q, 292, 298-301
- triagem 306, 307f
- tropical 298-301
- Diabetes melito gestacional 297, 338-339, 446
 - recomendações para triagem e diagnóstico 297q
- Diabetes melito, tipo 1 289-291, 596
 - associações genéticas 291, 291t
 - cofatores ambientais 289-291

- complicações
 - efeito do controle glicêmico intenso 325
 - microalbuminúria 329
 - nefropatia 329
 - retinopatia, triagem 332. *Ver também* Diabetes melito, complicações
- contraceptivos orais e 457-458
- diabetes autoimune latente do adulto (LADA) 289
- dislipidemia e 295
- educação do paciente 312
- etiologia 289-291
- gravidez e 297, 338-339
- hipertensão e 294
- incidência 287
- microalbuminúria 165
- período de lua de mel 289-290, 315
- tratamento
 - doença intercorrente 329. *Ver também* Diabetes melito, tratamento
 - imunoterapia 325
 - uso insulina 316-319. *Ver também* Insulinoterapia

Diabetes melito, tipo 2 291-296

- anormalidades da eliminação de glicose não mediada pela insulina 281, 294
- associações 294-295
 - dislipidemia 295, 312
 - hipertensão 294-295
 - obesidade 291, 292f, 294
 - síndrome metabólica 294-295, 696
- complicações
 - efeito do controle glicêmico intenso 325
 - microalbuminúria 329
 - nefropatia 329
 - retinopatia, triagem 332. *Ver também* Diabetes melito, complicações

- contraceptivos orais e 457-458

- defeitos glicorregulatórios 292-294, 293t

- deficiência/disfunção das células β pancreáticas 291-293

- diabetes do início da maturidade do jovem. *Ver* Diabetes do início da maturidade no Jovem (MODY)

- estudos de prevenção 296

- fatores genéticos 292

- função da amilina 293

- gravidez e 338-339

- heterogeneidade 291-292

- hipótese do acelerador 289

- história natural 294, 294f

- lipotoxicidade e glicotoxicidade 295-296

- microalbuminúria 165

- pacientes que requerem insulina/tratados com insulina 293

- prevalência 287

- resistência à insulina 291-292, 293

- resolução após cirurgia bariátrica 208, 291-292, 296

- transportadores glicose 281, 294

- tratamento

- alimentação 311

- cirurgia bariátrica 296, 324

- controle glicêmico intensivo 325

- doença hepática e 268

- doença intercorrente 328

- educação do paciente 312

- exercício 312

- insulina 319, 324

- metformina. *Ver* Metformina

Diabetes pancreático fibrocalculoso 298

- Diabetes tipo Mason. *Ver* Diabetes do início da maturidade no Jovem (MODY)

- Diabetes tropical 298-301

- Diáfise 617

- Diagnóstico 2-3. *Ver também* doenças específicas

- Diagnóstico genético pré-implantação 453, 453t

- hemoglobinopatias 571

- Diagnóstico pré-natal 453, 887-888

- doença metabólica hereditária 453, 487

- Diálise

- tratamento de doença metabólica hereditária 494. *Ver também* Hemodiálise; Diálise peritoneal

- Diálise peritoneal

- concentração de hormônios da tireoide e 147

contínua ambulatorial. *Ver* Diálise peritoneal contínua ambulatorial (CAPD)

tratamento da doença metabólica hereditária 494

tratamento da doença renal crônica 151

tratamento da hipercalemia 61

tratamento da lesão renal aguda 142

Diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD)

doença renal crônica 151

efeito dos hormônios da tireoide 147

efeito na atividade plasmática da renina 148

Diálise peritoneal automatizada (DPA), doença renal crônica 151

Diamorfina. *Ver* Heroína

Diarreia

depleção de potássio 54-55

perdedora de cloreto congênita 56

relacionada ao magnésio 121

Diarreia com perda de cloreto, congênita 56

Diazóxido 320, 349

Dieta(s)

câncer e. *Ver* como Doenças malignas

cáries dentárias e 210

cetogênica 489, 489f

efeito na excreção urinária de proteína 156

fatores de risco cardiovascular 210, 777-778

na etiologia da doença 210

terapêutica 210-212, 211t. *Ver também* Alimentação

Dieta cetogênica 489, 489f

Dietas terapêuticas 210-212, 211t. *Ver também* Tratamento alimentar

Diferença crítica 15, 16t

Diferença de íons fortes (SID) 85-86

Diferenças de gêneros

concentração plasmática de fosfato 113, 113t

excreção urinária de proteínas 156

fosfatase alcalina 504f

risco de doença cardiovascular 772-773

2,3-Difosfoglicerato (2,3-DPG) 562

concentração, efeito das alterações na curva de dissociação do oxigênio-hemoglobina 90, 90f

efeito da acidose 76

efeito da alcalose 82

efeito da deficiência de fosfato 110

medição 542

produção 528, 529f

Digestão luminal

carboidratos 224

triglicerídeos 228

Digitoxina, monitoramento terapêutico de fármacos 800-801

Digoxina

envenenamento 815t, 822

características clínicas 822

tratamento 818t, 822

monitoramento terapêutico de fármacos 795, 796f, 796, 800-801

Dilatação hepática 259

Dióxido de carbono

excreção 68t, 70, 80

pressão parcial. *Ver* PCO₂

produção de íon hidrogênio 68, 68t

produção diária e eliminação 68, 68t, 73

retenção 80. *Ver também* Acidose, respiratória total, medição 73

tamponamento 66

eritrócitos 67, 67f

Dióxido de carbono total (TCO₂), medição 73

Diploide, definição 899

Disalfalipoproteinemias 742t, 748

Disbetalipoproteinemias 742t

lipoproteínas beta diminuídas. *Ver* Hipobetalipoproteinemia

lipoproteínas beta elevadas 742t. *Ver também* *desordens específicas*

Discinesia 715

Disfunção da tireoide induzida por amiodarona 398t, 401

Disfunção de sistemas de órgãos 417, 417q

Disfunção do endotélio, causas potenciais 762, 762q

Disfunção sexual

na doença hepática crônica 266-267

na lesão renal crônica 146-147

Disgenesia gonadal completa (Síndrome de Swyer) [436](#)
Disgenesia gonadal, 46 XY completa (síndrome de Swyer) [436](#)
parcial [436](#)
Disgerminomas [864](#)
Dislipidemia
classificação [742t](#)
diabética [295](#), [304](#), [312](#), [313](#)
na lesão renal crônica [143](#), [150](#)
risco de doença cardiovascular e [774](#)
tratamento [313](#). *Ver também Hiperlipidemia. desordens específicas*
Dislipoproteinemias
primária [742t](#), [743-749](#). *Ver também desordens específicas*
tratamento medicamentoso [755t](#)
Disopiramida
associação com hipoglicemia [353](#)
monitoramento terapêutico de fármacos [801](#)
Dispepsia [217](#)
Displasia diafisária progressiva [647t](#), [649](#)
Displasia fibrosa polioestótica [647t](#), [649](#)
Displasia septo-óptica congênita [40-41](#), [374](#)
Dispneia
na insuficiência cardíaca [770](#)
no hipertireoidismo [397](#)
Disrritmias, hipomagnesemia e [120](#)
Dissacaridases [224](#), [225f](#)
Dissacarídeos [224](#), [225f](#)
hidrólise intestinal, testes diferenciais [225](#), [226f](#)
Distímia [695](#)
Distonia [716](#)
Distonia de Oppenheim [716](#)
Distonia DYT1 [716](#)
Distonia responsiva à dopa (DRD) [717](#)
Distribuição do fluido corporal [28-29](#), [29t](#)
Distribuição Gaussiana [13](#), [13f](#)
Distrofia muscular [667q](#)
análise do DNA [891-892](#), [892f](#), [892f](#)
de Becker. *Ver Distrofia muscular de Becker*
de Duchenne. *Ver Distrofia muscular de Duchenne*
facioescapuloumeral [669](#)
investigação [669](#)
mapeamento genético [872f](#)
Distrofia muscular de Becker [669](#)
análise do DNA [891-892](#), [892f](#)
mapeamento genético [872f](#)
Distrofia muscular de Duchenne [666-667](#)
atividade da creatina quinase [668](#)
diagnóstico [669](#)
Distrofia muscular facioescapuloumeral [669](#)
Distrofias miotônicas, investigação [670](#)
Distrofina [891](#)
Distúrbios ácido-básicos. *Ver Homeostasia do íon hidrogênio, desordens*
Distúrbios da cobalamina C [487-488](#)
Diurese [130](#)
perda renal primária de sódio [34-35](#)
Diurético(s)
abuso [36](#)
depleção de cloreto [56](#)
hiperlipidemia associada [751](#)
poupador de potássio, retenção de potássio [59](#)
tiazida. *Ver Diuréticos tiazida*
tratamento da hipertensão no diabetes melito [315](#)
tratamento da hiponatremia dilucional aguda [52](#)
Diuréticos poupadores de potássio, retenção de potássio [59](#)
Diuréticos semelhantes à tiazida, tratamento de hipercaleiúria [178](#)
Diuréticos tiazida
abuso [36](#)
como causa de hipercalemia [103t](#)
efeito e variáveis bioquímicas [8t](#)
hiponatremia osmótica de carga baixa e [51](#)
tratamento da hipertensão no diabetes melito [315](#)
tratamento de diabetes insípido nefrogênico congênito [44](#)
Diversão biliopancreática [208](#), [208f](#), [209t](#)

DNA complementar (cDNA) 881
definição 899

DNA dupla fita, anticorpos para 600, 653, 660-661

Doadores universais 521

Doença cardiovascular (CVD) 758-759
avaliação do risco 772, 772f
efeito dos contraceptivos hormonais no risco da 457
fatores de risco. *Ver* Fatores de risco cardiovascular; *Ver também* Aterosclerose
microalbuminúria como marcador de risco 166
mortalidade 758-759, 759f
risco associado à hiperlipidemia, redução 754
risco relacionado ao diabetes, tratamento farmacológico 312-315

Doença celíaca 224, 596
associação a diabetes 301
como causa de anemia por deficiência de ferro 530-531
complicações neurológicas 719
diagnóstico 596
dietas terapêuticas 211t

Doença cerebrovascular 758-759. *Ver também* Acidente vascular encefálico

Doença crônica, anemia da 535, 658-660, 840, 840t

Doença da cadeia α 608-609

Doença da cadeia γ 609

Doença da cadeia μ 609

Doença da célula falciforme 536, 562, 567-568
diagnóstico laboratorial 569-571, 569t, 570f
epidemiologia 562, 563f, 567
fisiopatologia 567
manifestação clínica 567-568
prognóstico 568
triagem neonatal 569-571

Doença da deposição de fosfato de cálcio básico 657

Doença da membrana hialina 496
sinais 496-497

Doença da paratireoide
carcinoma 101, 102t
na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 101, 102t, 834-835
na neoplasia endócrina múltipla tipo 2 101, 102t, 837

Doença da retenção do quilomícron 732, 742t, 744

Doença da tireoide 381-382
autoimune 394, 596, 614t
hipertensão e 782
hipertireoidismo. *Ver* Hipertireoidismo
hipotireoidismo. *Ver* Hipotireoidismo
inflamação. *Ver* Tireoidite
investigação. *Ver* Testes de função da tireoide
neoplasia. *Ver* Câncer de tireoide
pós-parto 407
secundária 393
subclínica 393. *Ver também* doenças específicas
triagem 409

Doença da tireoide subclínica 393
hipertireoidismo. *Ver* Hipertireoidismo
hipotireoidismo. *Ver* Hipotireoidismo

Doença da urina em xarope de bordo 478, 483

Doença de Addison 60, 596
características clínicas 377-377
depressão 696
hipercalcemia 103t
hipoglicemia 352
perda de sal 36

Doença de alteração mínima 158-159, 160

Doença de Alzheimer 682, 687, 695
análise do Líquido cefalorraquidiano 687-688
apolipoproteína E e 729, 739
genética 695
marcadores 695

Doença de armazenamento de colesterol éster 736

Doença de armazenamento de uromodulina 155-156

Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) 687-688

Doença de Crohn 224
concentração fecal de calprotectina 229-230. *Ver também* Doença intestinal inflamatória (DII)

Doença de Dent 174

- Doença de Fabry 476, 713
 - manifestações 713
- Doença de Gaucher, terapia de reposição enzimática 489
- Doença de Graves 397, 398t
 - autoanticorpos para antígenos tireoidianos da tireoide peroxidase 394, 596
 - receptor do hormônio estimulante da tireoide 395, 596
 - diagnóstico 398, 399f
 - envolvimento da tireoide 398
 - gravidez e 388, 395, 399
 - história natural 399
 - lesões cutâneas 398
 - oftalmologia 398, 398f, 398t
 - anticorpos e 394, 395
 - tratamento 399-400
 - tratamento 399-400
 - hipotireoidismo pós-cirurgia/pós-radioiodoterapia 404
- Doença de Gunther. *Ver* Porfíria eritropoiética congênita (CEP)
- Doença de Hashimoto 394, 407
 - diagnóstico 407, 596
- Doença de Huntington 718
 - análise do DNA 892-893
- Doença de Keshan 193
- Doença de Menkes 192-193
- Doença de Niemann-Pick, tipo C 275
- Doença de Paget do osso 643-646
 - características clínicas 644
 - epidemiologia 643
 - etiologia 643
 - história natural 643-644
 - investigação 644-645
 - radiologia 644
 - testes bioquímicos 644-645
 - juvenil 647t, 649
 - patologia 644
 - resposta ao tratamento 645, 646f
- Doença de Paget juvenil 647t, 649
- Doença de Paget, resposta bioquímica 645, 646f
- Doença de Parkinson 716
- Doença de Pick 687-688
- Doença de Refsum 713
- Doença de Sandhoff 718
- Doença de Tangier 714, 742t, 748-749
- Doença de Tay-Sachs 718
- Doença de von Gierke 282
- Doença de Wilson
 - tratamento 272
- Doença de Wilson 193, 271-273, 507, 717-718
 - diagnóstico 247, 258t, 259, 271-272, 272t
 - tratamento de longo prazo 272
- Doença de Wolman 736
- Doença do enxerto *versus* hospedeiro (DECH) 612, 612q
- Doença do olho de peixe 735, 742t, 749
- Doença do trato biliar, neoplásica 268
- Doença granulomatosa
 - crônica 592
 - hipercalcemia e 103, 104
- Doença granulomatosa crônica 592
- Doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) 524
- Doença hepática 254-277
 - alcoólica. *Ver* Doença hepática alcoólica
 - anormalidades lipídicas 751
 - autoimune 597-598, 597t, 614t
 - avaliação da gravidade 252, 252t. *Ver também* doenças específicas
 - classificação 254, 255q
 - crônica
 - avaliação do prognóstico 252
 - disfunção sexual 266-267
 - encefalopatia e 704
 - metabolismo dos carboidratos 238
 - monitoramento da resposta ao tratamento 251
 - neuropatia periférica e 711
 - progressão para hepatite viral 256

retenção de sódio [38](#). *Ver também* Cirrose
desordens metabólicas associadas [270-275](#)
em crianças [507](#)
hipoglicemia associada [352](#)
induzida por medicações [259-261](#), [268t](#)
induzida por nutrição parenteral [214](#)
monitoramento da resposta ao tratamento [250-251](#)
na gravidez [268](#)
neonatal [504-507](#)

nas doenças metabólicas hereditárias [482](#), [482q](#)
neoplásica [268](#). *Ver também* Carcinoma hepatocelular (HCC)
neuropatia periférica e [711](#)
protoporfiria e [558](#)
testes de função hepática normais [252](#)

Doença hepática alcoólica [261-262](#), [824](#)
anormalidades bioquímicas [261-262](#)
atividade da γ -glutamyltransferase [245](#), [261](#)
sobrecarga de ferro [261](#)
diagnóstico diferencial [258t](#), [259](#)
patologia hepática [261-262](#)
testes laboratoriais [262](#)

Doença hepática crônica. *Ver* Doença hepática

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHNGA) [262](#)
associação à dislipidemia [751](#)
associação ao diabetes [304](#)

Doença hepática protoporfírica [558](#)

Doença hepatocelular

neonatos [507](#). *Ver também* Doença hepática

Doença hipofisária

avaliação clínica [367](#)

deficiência [374-377](#). *Ver também* Hipopituitarismo

hipersecreção [367-374](#)

monitoramento da função hipofisária [366-367](#). *Ver também* doenças hipofisárias específicas

técnicas de diagnóstico [367](#). *Ver também* Glândula hipófise (pituitária), avaliação da função

terapia de reposição hormonal, monitoramento [378](#)

Doença intestinal inflamatória (DII) [218](#)

concentração fecal de calprotectina [229-230](#)

densidade mineral óssea [224](#)

Doença mental. *Ver* Transtornos psiquiátricos

Doença metabólica

hereditária. *Ver* Doença metabólica hereditária (DMHs)

óssea. *Ver* Doença óssea metabólica

Doença metabólica hereditária (DMHs) [472-494](#)

análise do DNA [890-893](#)

diagnóstico de casos índice [887](#)

análise enzimática [486](#)

apresentação clínica [472-477](#)

durante a gravidez [476-477](#)

durante a idade adulta [476](#)

na infância tardia [475](#)

na puberdade [475-476](#)

neonatal. *Ver* Neonatos

no desmame [475](#)

pós-parto [477](#)

associação com hipoglicemia [355](#)

diagnóstico pré-natal [487](#). *Ver também* doenças específicas

estratégias de diagnóstico [479-487](#)

exame do líquido cefalorraquidiano [687](#)

investigação confirmatória [486-487](#)

investigação de segunda linha [483-485](#)

investigação laboratorial essencial [480-482](#)

testes funcionais e com carga [485-486](#)

fisiopatologia [472-477](#)

hepática [270-275](#)

hereditária. *Ver* Herança

tratamento [487-494](#)

bloqueio do local de ação dos metabólitos tóxicos [493](#)

depleção de substrato [494](#)

estratégias de redução de metabólitos tóxicos [492-493](#)

estratégias de remoção de substâncias tóxicas [493-494](#)

estratégias de reposição de produtos [487-489](#)

inibição da quebra de produtos [489](#)

privação de substrato 494
suporte nutricional 487-489
terapia de reposição enzimática 489-490
terapia genética 492
terapias moleculares 492
transplante de órgãos 490-491

triagem do recém-nascido 477. *Ver também* Rastreamento neonatal

Doença muscular 662-676

classificação 666-667, 667q

investigação 666-667

avaliação clínica 667

bioquímica 667-669

miopatias metabólicas, geneticamente determinadas, 670-675

miopatias não metabólicas, geneticamente determinadas, 670

Doença neurológica 701-719

ataxia. *Ver* Ataxia

causas 707q. *Ver também* desordens específicas

desordens da medula espinal 707

desordens de movimento 715-718

desordens inflamatórias do sistema nervoso central 719

encefalopatia. *Ver* Encefalopatia

neuropatia periférica. *Ver* Neuropatias periféricas

Doença ocular, diabética. *Ver* Retinopatia diabética

Doença orgânica, manifestações psiquiátricas 692t, 693-697

Doença óssea

adinâmica 639

genética 646-649, 647t

metabólica. *Ver* Prevenção de doença óssea metabólica, na lesão renal crônica 150. *Ver também* doenças específicas

Doença óssea adinâmica 639

Doença óssea metabólica 617-650

após transplante renal 642

associada à nutrição parenteral 214-215

doença de Paget do osso. *Ver* Doença de Paget do osso

em crianças 646, 647t

genética 646-649, 647t

no hiperparatireoidismo primário 642-643

características clínicas, bioquímicas e histológicas 642-643

tratamento 643

osteomalácia. *Ver* Osteomalácia

osteoporose. *Ver* Osteoporose

renal. *Ver* Doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos (DRC-MBD)

Doença periodontal 210

Doença renal 130-131

acidose 78-80

autoimune 598, 598t, 599f, 614t

diabética. *Ver* nefropatia diabética

dietas terapêuticas 211t. *Ver também* doenças específicas

hiperfosfatemia 114

hipertensão na 782

manifestações 130

progressão lenta 149-150

proteinúria. *Ver* Proteinúria

Doença renal crônica (DRC) 142-151

anemia 144, 148, 150

anormalidades da tireoide 147-148, 147q

calcificação 114

definição, usando taxa de filtração glomerular estimada 135, 136t

disfunção sexual 146-147

distúrbios endócrinos 145, 146q

anormalidades principais 145, 146q

controle endócrino de sal e equilíbrio da água 148, 148f

mecanismos 146t

distúrbios metabólicos 144-145

acidose 79, 144

doença renal crônica para aguda 140, 140q

encefalopatia e 704

estadiamento 136, 136t, 149

quantificação da proteinúria 157

etiologia e patogênese 142-143, 142q

excreção de sódio 35, 148, 148f

fatores que contribuem para 143, 143q

hipertensão na 143, 782

hipertriglicéridemia na 750-751
hipoglicemia na, fatores predisponentes 344-345
lesão renal aguda vs. 137
metabolismo dos carboidratos 149, 149q
metabolismo lipídico 149, 750-751
neuropatia periférica e 711
prognóstico, quantificação da proteinúria 157
síndrome urêmica. *Ver* Síndrome urêmica
tratamento 149-151

 geral 149-150
 prevenção de complicações 150
 restrição proteica alimentar 149-150, 330
 tratamento com substituição renal 150-151

Doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos (DRC-MBD) 144, 145, 638-642, 638f
 características clínicas 639
 etiologia 638-639
 função da acidose na patogênese 76, 78-79, 639
 investigação 639-641
 tratamento 641-642

Doença renal óssea. *Ver* Doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos (DRC-MBD)

Doença semelhante à Reye 507

Doença tromboembólica venosa

 medição de dímero D 519
 risco associado à terapia de reposição hormonal 458
 risco associado ao uso de contraceptivo oral combinado 457

Doenças autoimunes 595-601

 articular 598, 614t, 653, 654t, 660-661
 endócrinas 596-601, 614t
 fígado 597-598, 597t, 614t
 pele 598, 614t. *Ver também* Autoanticorpos
 rins 598, 598t, 599f, 614t
 trato gastrointestinal 596, 614t

Doenças das cadeias pesadas 608-609

Doenças de armazenamento do glicogênio 275

 investigação, concentração plasmática de lactato 485. *Ver também* doenças específicas

Doenças de armazenamento lisossômico 486, 486q

 tratamento de privação do substrato 494

Doenças desmielinizantes 688

Doenças do tecido conjuntivo (DTCs) 598, 614t, 653, 654t, 660-661

Doenças genéticas 875-876

 expressão variável 878-879. *Ver também* Doença metabólica hereditária (DMHs). *doenças específicas*
 osso 646-649, 647t

Doenças inflamatórias

 como causa de hipopituitarismo 374
 sistema nervoso central 719. *Ver também* doenças específicas

Doenças malignas

 alterações metabólicas 837-842
 exame do líquido cefalorraquidiano 687
 hematológicas. *Ver* Doenças malignas hematológicas
 hipercalcemia da 102-103, 104, 838
 hiperuricemia na 840
 linfoide 601-610
 células B. *Ver* Doenças malignas das células B
 sequelas endócrinas de tumores e seu tratamento 842-844, 843t
 sequelas hematológicas 840, 840t
 síndromes paraneoplásicas. *Ver* Síndromes paraneoplásicas; Câncer

Doenças malignas das células B 607-610

 investigação 601. *Ver também* Proteínas monoclonais
 tipos de paraproteínas 604, 604t

Doenças malignas hematológicas 515-518

 hipercalcemia e 102-103. *Ver também* doenças malignas hematológicas específicas

Doenças malignas linfoides 601-610

 células B. *Ver* Doenças malignas das células B

Dominante, definição 899

Domínios kringles 730

Dopamina

 controle da secreção de prolactina 358, 699
 inibição da liberação do hormônio estimulante da tireoide 387, 387f

Dor

 abdominal, na porfiria aguda 549, 552
 crônica, complicação na porfiria aguda 550
 em desordens articulares 653-654

muscular. *Ver* Mialgia

osso, pagético 644

Dor abdominal, na porfiria aguda 549, 552

Dor torácica 765

testes 769-770. *Ver também* Lesão do miocárdio, aguda

Dores

em desordens articulares 653-654. *Ver também* Dor

Dosulepina, monitoramento terapêutico de fármacos 803

Downstream, definição 899

Doxepina, monitoramento terapêutico de fármacos 803

Doxercalciferol 98, 641

d-penicillamina, tratamento da cistinúria 173, 173f

Drenagem biliar 238

Drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) 653

Ducto arterioso patente (PDA) 497

Ducto coletor 126, 126f, 127

função 130

Ductos biliares 238

testes de patência 251

Ductos de Wolffian 421, 461

Ductos Müllerianos 421, 461

desordens de desenvolvimento 436

Duodeno

absorção de cálcio 94

absorção de ferro 530

absorção de fosfato 111. *Ver também* Trato gastrointestinal

E

Ecstasy 825-826, 825t

Edema

cerebral, na cetoacidose diabética 336

excesso de sódio com 37, 38, 38q

idiopática 39

investigação laboratorial 39

na gravidez 38-39

na síndrome nefrótica 160

Edema cerebral, na cetoacidose diabética 336

Edema cíclico 39

Edema idiopático 39

Edema periférico 37

Educação

continuada, monitoramento terapêutico de fármacos 798

diabetes 312

Educação do paciente, diabetes melito 312

Efeito Bohr 76, 562-563

Efeito da incretina 284, 322

Efeito de gancho em altas doses 10, 852q

Efeito de Gibbs-Donnan 28-29

Efeito de Somogyi 327-328

Efeito de Wolff-Chaikoff 384

Efeito gancho

alta dose 10, 852q

prolactinomas 370

Efetividade clínica, medicina laboratorial 25

Eficiência do teste 17-18, 17t

Eicosanoides 724

função 722t, 724

síntese 724, 725f

Eixo hipófise-gonadal 358-359

avaliação 359-360

Eixo hipófise-tireoide 358

avaliação 359

Eixo hipotálamo-hipófise 356

controle da função testicular 462-463, 463f

fisiologia 357-359, 358f

Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal 442

anormalidades na doença psiquiátrica 697

avaliação 464-465

resposta ao estresse 413

Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

anormalidades na doença psiquiátrica 697

- resposta ao estresse [412-413](#)
- Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, anormalidades na doença psiquiátrica [697](#)
- Eixo paratormônio-calcitriol-FGF23, na doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos [638-639](#)
- Eixo suprarrenal-hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), avaliação
 - abordagem clínica [365-366](#)
 - testes dinâmicos de função [361-362](#)
 - reprodutibilidade [362](#)
- Elastase [227](#)
 - teste fecal [221](#)
- Elementos de resposta à hipóxia (HREs) [527](#)
- Elementos de resposta ao esteroide (SREs) [741](#)
- Elementos de resposta ao ferro (IREs) [530](#)
- Elementos traço [186, 192-195](#)
 - avaliação baseada em dados laboratoriais [200-201](#)
 - nutrição parenteral [213](#). *Ver também* elementos traço específicos
- Eletroforese
 - deteção de mutação [884, 884f](#)
 - hemoglobina, investigação de hemoglobinopatia [569, 570f](#)
 - identificação de paraproteína [602, 603f](#)
 - lipoproteína [754](#)
- Eletroforese com acetato de celulose, investigação de hemoglobinopatias [569](#)
- Eletroforese de zona capilar (CZE), identificação/quantificação paraproteína [602-603, 605](#)
- Eletrólitos
 - composição dos fluidos corporais [28, 29t](#)
 - na lesão renal aguda [141](#)
 - necessidade de, crianças vs. adultos [498t](#)
 - urina, deficiência de sódio [36](#). *Ver também* eletrólitos específicos
- Eliminação [132, 790-791](#)
 - creatinina. *Ver* Eliminação da creatinina
 - insulina [133, 133t](#)
- Eliminação da creatinina [133, 133t](#)
 - cálculo [135](#)
 - na gravidez [454](#)
 - relação com concentração plasmática de creatinina [133-134, 134f](#)
- Eliminação da insulina [133, 133t](#)
- Eliptocitose hereditária [538](#)
- Emergências, no diabetes melito [333-337](#)
- Encefalomiopatia mitocondrial [715](#)
- Encefalopatia [701-706](#)
 - autoimune [706, 708t](#)
 - causas [702, 702q, 702t](#)
 - de Wernicke [189, 704](#)
 - definição [701-702](#)
 - exame clínico [702](#)
 - hepática [263, 704, 704t](#)
 - investigação laboratorial [704, 703t](#)
 - séptica [706](#)
 - tóxica e metabólica [703-706](#)
 - urêmica [704](#)
- Encefalopatia autoimune [706, 708t](#)
- Encefalopatia de Hashimoto [706](#)
- Encefalopatia hepática [263, 704, 704t](#)
- Encefalopatia hipóxica-isquêmica [705](#)
- Encefalopatia séptica [706](#)
- Encefalopatia urêmica [704](#)
- Endolase específica do neurônio (NSE)
 - câncer de pulmão [863t, 863](#)
 - como marcador tumoral [847t](#)
 - no líquido cefalorraquidiano [684, 687-688](#)
- Endonuclease(s) de restrição [879-881, 880f](#)
 - definição [899](#)
 - reconhecimento de alelo [881, 883f](#)
- Endoscopia [217](#)
- Energia
 - desordens de deficiência [474](#)
 - ingestão deficiente
 - gasto, avaliação baseada em dados laboratoriais [197-199, 198f](#)
 - hipoglicemia devido a [354](#). *Ver também* *Desnutrição proteico-energética (DEP)*
 - metabolismo, em eritrócitos [528, 529f](#)
 - necessidades de [183-185](#)
 - carboidratos [183-184](#)
 - lipídeos [184-185](#)

Enoil-CoA hidratase [665f](#)
 medição da atividade [675](#)

Ensaio com N-telopeptídeo (NTX) [625-626](#), [626f](#)
 em crianças [646](#)

Ensaio com telopeptídeo C-terminal (CTX) [626f](#), [626](#), [644](#)

Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), investigação de infecções crônicas do SNC [686-687](#)

Ensaio imunométrico (EIMs), hormônio estimulante da tireoide [391](#)

Enterócitos
 absorção de colesterol [730](#), [732](#)
 absorção de gordura [228](#), [730](#), [732](#)
 absorção de vitamina B12 [532](#)
 digestão e absorção de carboidratos [224-225](#), [225f](#)

Enteropatia, perdedora de proteínas [228](#)

Enteroquinase [227](#)

Envenenamento [810-831](#)
 acidental [811](#)
 adultos [811](#)
 antídotos [818](#), [818t](#)
 com agentes endógenos. *Ver* Bioquímica forense
 complicações no sistema nervoso central [817](#)
 complicações renais [817](#)
 crianças [811](#)
 definição [810](#)
 diagnóstico [812-817](#)
 etiologia [811](#)
 fatores envolvidos [811f](#)
 indicações para medição de fármacos/drogas e venenos [815t](#)
 infância [811](#)
 intrauterino [811](#)
 metemoglobinemia. *Ver* Metemoglobinemia
 neonatos [811](#)
 síndromes causadas por (toxídrômes) [812](#), [813t](#)
 temperatura do corpo e [817](#)
 tipos de lesão [811-812](#), [812t](#)
 tratamento [817-819](#)
 venenos específicos [819-830](#)
 abuso de fármacos e drogas [824-827](#)
 álcool (etanol) [704](#), [815t](#), [823-824](#), [825f](#)
 antidepressivos [827-828](#)
 benzodiazepínicos. *Ver* Overdose de benzodiazepínicos
 chumbo [815t](#), [822-823](#)
 cianeto. *Ver* Envenenamento por cianeto
 cloroquina [822](#)
 cobalto [823](#)
 cromo [823](#)
 digoxina [822](#)
 etileno glicol. *Ver* Etileno glicol
 ferro. *Ver* Envenenamento por ferro
 lítio [815t](#), [828-829](#)
 metanol. *Ver* Metanol
 monóxido de carbono. *Ver* Envenenamento/intoxicação por monóxido de carbono
 organofosforados. *Ver* Envenenamento por organofosforado
 paracetamol. *Ver* Paracetamol
 salicilatos. *Ver* Ácido acetilsalicílico (Aspirina®)
 teofilina. *Ver* Teofilina
 toxinas de plantas e fungos [830](#), [830t](#)

Envenenamento acidental [811](#). *Ver também* Envenenamento

Envenenamento corrosivo [813t](#)

Envenenamento intrauterino [811](#)

Envenenamento por cianeto [829](#)
 antídoto [818t](#), [829](#)

Envenenamento por ferro [815t](#), [822](#)
 análise [815t](#), [822](#)
 características clínicas [822](#)
 mecanismos [822](#)
 tratamento [818t](#), [822](#)

Envenenamento por fungos [830](#), [830t](#)

Envenenamento por organofosforado [823](#)
 características clínicas [823](#)
 mecanismos [823](#)
 tratamento [818t](#), [824](#)

Envenenamento por sal [905](#), [906q](#)

Envenenamento por sedativos-hipnóticos 813t
Enzima conversora da angiotensina (ECA) 29-30, 30f
 no líquido cefalorraquidiano 684
Enzima(s)
 análise, na doença metabólica hereditária 486
 defeitos em eritrócitos. *Ver* Eritrócito(s)
 metabolismo de fármacos/drogas, polimorfismos 888
 plasma, testes de função hepática 243-246
 restrição. *Ver* Endonuclease(s) de restrição
 soro, testes de função pancreática 220-222. *Ver também* enzimas específicas
 terapia de reposição 489-490
Enzimas de degradação de insulina (IDE) 904
Enzimas metabolizadoras de fármacos/drogas, polimorfismos 888
Enzimas pancreáticas, medição sorológica 220-222
Enzimas séricas, testes de função pancreática 220-222
Eosinófilo(s) 575t, 578
 características morfológicas 515f
 contagem, variações de referência 509t, 575t
Epífise 617
Epigenética, definição 899
Epinefrina. *Ver* Adrenalina
Equação de gases alveolares 87
Equação de Harris-Benedict 198, 198f
Equação de Schofield 198, 198f
Equilíbrio da diálise 391
Equilíbrio glomerulotubular 29, 129
Equilíbrio hídrico
 mapas 37, 37t
 na lesão renal aguda 141
Equipe (*staff*)
 laboratório 23
 serviço de monitoramento terapêutico de fármacos 797
Equipe, laboratorial 23
Ergocalciferol 96
Eritrócito(s) 526-528
 cilindros urinários 132, 167
 contagem 509
 defeitos de membrana
 adquiridos 537q, 540
 hereditários 536-538, 537q
 defeitos enzimáticos 538-539, 537q
 testes 542
 estrutura 527-528. *Ver também* Morfologia dos eritrócitos
 formação. *Ver* Eritropoiese
 função 528, 529f
 índices 509
 na anemia por deficiência de ferro 531
 intermediários glicolíticos, medição 542
 lise. *Ver* Hemólise
 metabólitos
 medição 542. *Ver também* metabólitos específicos
 morfologia. *Ver* Morfologia dos eritrócitos
 no líquido cefalorraquidiano 678
 remoção pelo sistema reticuloendotelial 528
 sobrevivência, medição 541
 transfusão 525
 na sepse grave 418
 transporte de dióxido de carbono e tamponamento 67, 67f
Eritrócitos hipocrômicos 512, 513f, 531
Eritrocitose, na doença maligna 840
Eritropoiese 527f, 528
 necessidade de ferro 530, 530t
Eritropoiese medular 526
Erro laboratorial, investigação forense 901-903, 902q
Erro total permitido 12
Erros de transcrição 12
Erros de transferência de dados 13
Erros grosseiros 10, 17
Erros inatos do metabolismo. *Ver* Doença metabólica hereditária (DMHs)
Erros, analíticos 17
 fontes 7-13
Ertropoietina

- na lesão renal crônica 148
- recombinante 150
- secreção ectópica 839t
- Erva de são João, interações medicamentosas 210-212, 793, 794t
- Escala de Coma de Glasgow (ECG) 702, 702t
- Escape de Bence Jones 603
- Escitalopram, monitoramento terapêutico de fármacos 803
- Escleroderma 600, 600t, 654t
- Esclerose múltipla (EM) 688-689, 719
- Esclerostina 620-622, 622f, 626, 633
- Escorbuto 191
- Escore de Gleason 868
- Escore de masculinização externa (EMS) 425, 426f
- Escore Europeu de fibrose hepática (ELF) 248-249
- Esferócitos, testes de fragilidade osmótica 541
- Esferocitose hereditária 536-538
 - diagnóstico 542
- Esferocitose, hereditária. *Ver* Esferocitose hereditária
- Esfingolipídeos 725
 - estrutura 725f
 - função 722t
- Esfingolipidoses 275
- Esfingomielina 725, 725f
 - membranas celulares 722-723
 - produção pulmonar fetal 453-454
- Esfingosina 725, 725f
- Esfregaço sanguíneo 512
- Esofagite de refluxo 217
- Esôfago 218
- Espaço de Bowman 126
- Espaço de Disse 237-238, 237f, 732
- Espaço intersticial 28
- Espaço intravascular 28
- Espécies reativas do oxigênio (EROs), na lesão tecidual diabética 302
- Especificidade 12, 17-18, 17t
- Espectrina 527-528
- Espectrometria de massa (MS), análise com acilcarnitina 675, 674f
- Espectrometria de massa em Tandem (TMS)
 - análise de aminoácidos 483
 - perfil da acilcarnitina 484
- Espermatogênese 267, 422, 461
 - defeituosa
 - na cirrose 267
 - na lesão renal crônica 146-147
 - regulação 463, 463f
- Espermatozoide
 - contagem 464, 464t
 - motilidade 464
- Espessura da dobra da pele 196
- Esplenectomia, como causa de deficiência imune 593
- Espondilite anquilosante 653
- Esquizofrenia 692, 697
- Estadiamento de Tanner 423, 423f, 424
- Estado alimentado, homeostasia da glicose 340-341, 341f
- Estado de confusão agudo. *Ver* Delírio
- Estado hiperglicêmico hiperosmolar (HHS) 336-337
 - apresentação e características clínicas 336
 - tratamento 336-337
 - valores laboratoriais, inicial 336q
- Estado jejum, homeostasia da glicose 340-341, 341f
- Estado nutricional, avaliação 195-201
 - avaliação alimentar 195
 - avaliação baseada em dados laboratoriais de nutrientes individuais 197-201
 - avaliação clínica 195
 - avaliação funcional 197
 - medição antropométrica 195-196
- Estanóis 723
- Estatuta curta, causas 375. *Ver também* Deficiência do hormônio do crescimento (GH)
- Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) 262
- Esteatorreia 228-229
- Esteatose 238-239
 - alcoólica 261-262

associação ao diabetes 304
doença hepática gordurosa não alcoólica 262
Esteroidogênese 359, 360f
 ovariana 446-447, 447f
Esteróis 722-723
 plantas 778
Estigmasterol 778
Estômago 218-220
 câncer. *Ver* Câncer gástrico
 digestão de proteína 227
 estiramento 206
 esvaziamento 206
 fator intrínseco. *Ver* Fator intrínseco
 gastrina 218, 219
 infecção por *Helicobacter pylori*. *Ver* Infecção *Helicobacter pylori*
 microflora 221
Estomatocitose hereditária (HS) 538
Estradiol 447
 concentração plasmática, homens com cirrose 267, 267t
 em homens 267
 secreção, na puberdade 422
Estressantes, categorias 411
Estresse
 amenorreia e 376
 definição 411
 efeito no diabetes melito 329
 efeito no resultado dos testes 8t, 9
 inflamação e 414-417
Estresse oxidativo, fisiopatologia da neuropatia diabética 710
Estrias gordurosas 763, 764, 764f
Estrogênio(s)
 ações 448
 biossíntese 446-447, 447f
 como causa de hipercalcemia 103t
 concentração plasmática
 em homens com cirrose 267
 flutuações durante ciclo menstrual 9, 444-445, 444f
 contraceptivos orais 448, 456-457, 457t
 efeito e variáveis bioquímicas 8t
 efeito no câncer de mama 844
 efeitos metabólicos 457
 em homens 267
 estrutura 446, 447f
 hiperlipidemia associada 751
 suplementação nas porfirias agudas 551
 terapia de reposição hormonal 448, 456-457
 transporte e metabolismo 447-448
Estroma ovariano 401
Estrona 447
Estudos com captação do isótopo, glândula tireoide. *Ver* Cintilografia da tireoide
Estudos de complementação, doenças metabólicas hereditárias 486
Estudos familiares 552, 553t
Estudos hematínicos 511
Esvaziamento gástrico 206
Etambutol, monitoramento terapêutico de fármacos 805
Etanol. *Ver* Álcool
Etidronato 631-632, 646
Etil glucuronida (EtG) 262
Etil sulfato (EtS) 262
Etileno glicol, envenenamento 704, 815t, 825f
 antídotos 818t
 hiperoxalúria e 178, 824
Etinilestradiol 448, 456-457
Etosuximida, monitoramento terapêutico de fármacos 801
Evitar luz solar, porfiria
 protoporfiria eritropoiética 558
 tratamento de porfiria eritropoiética congênita 557
Exame da vasopressina 63
Exame do esfregaço sanguíneo 512
Exame ocular, triagem para retinopatia diabética 332
Exames
 comparação de resultados. *Ver* Comparação de resultados

interpretação 13-17
resultado normal vs. anormal 13
valor preditivo. *Ver* Valor preditivo dos testes
usos específicos de 2-5. *Ver também* desordens específicas. Testes específicos
solicitações 6, 7t
fatores que afetam os resultados 7-13
analíticos 10-13
pós-analíticos 13
pré-analíticos 7-10

Excesso de base 73

Excesso de mineralocorticoides 38q, 39

alcalose não respiratória 84

hipocalemia 56-57

síndrome do excesso aparente 781t, 783t

Excesso de sódio 37-40

apresentação clínica 37

causas 38-40, 38q

com edema 37, 38, 38q

investigação laboratorial 40

sem edema 38q, 39-40. *Ver também* Hipernatremia

tratamento 40

Excreção do íon hidrogênio 70-72, 72f

acidose não respiratória 75

acidose respiratória 81

alcalose respiratória 84

na lesão renal crônica 144

Excreção fracionada de água (FE_{H_2O}) 905, 906q

Excreção fracionada de sódio (FE_{Na}) 905, 906q

Exenatida 322

Exercício

efeito na atividade da creatina quinase 9, 668

efeito na densidade óssea 629

efeito no resultado dos testes 9

efeito no risco de doença cardiovascular 776

hipofosfatemia e 116

hipoglicemia e 328, 347

no diabetes melito 311-312, 328

perda de peso e 207

Exoma, definição 899

Éxon 872

definição 899

saltatório 492

Exposição ao óxido nítrico, associação à deficiência de vitamina B₁₂ 534

Expressividade, definição 899

Ezetimibe 730, 755t

F

Fagócitos

deficiência

imunodeficiência primária 592

infecção associada 589, 589t

disfunção no diabetes 302. *Ver também* Monócitos; Neutrófilos

Fagocitose 578

Fagossoma 578

Falso-negativos 17, 17t, 17t

Falso-positivos 17, 17t, 17t

Família do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo 321, 740

Família do transportador cassette ligante de ATP (ABC) 740

Família efrina Eph de proteínas de sinalização 622

Família S100 de proteínas 682

Farmacocinética 789-791, 790f

definição 789

Farmacodinâmica(s) 789, 790f, 791

definição 789

monitoramento 798-800

Farmacogenética 699, 798, 889

Farmacogenômica 798, 889

Fármacos/drogas

absorção 790, 790f

aderência. *Ver* Aderência, fármacos/drogas

concentrações no estado estacionário 795, 795t

- dose necessária, cálculos 796-797, 809
- efeito da carga da dose 796-797, 797f
- distribuição 790, 790f
- efeito na TmP/TFG 112, 112t
- efeito no resultado dos testes 8t, 9
- eliminação 790-791, 790f
- indicações para medição na suspeita de envenenamento 815t. *Ver também* Envenenamento
- índice terapêutico 792
- interações. *Ver* Interações medicamentosas
- meia-vida 790f, 791, 795, 795t
- monitoramento (TDM). *Fármacos específicos*
- prescrição segura, na porfiria aguda 552
- proteínas ligantes 791
- que afetam a função da tireoide 389-390, 389t
- que afetam a medição de catecolamina e metadrenalina 785-786, 785t
- que afetam a proporção de aldosterona:renina 784, 784q
- toxicidade, monitoramento 793
- tratamento de doença metabólica hereditária 493-494
- urina 132. *Ver também* Fármacos terapêuticos
- Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
 - lesão tubular 162
 - tratamento da artrite reumatoide 652
- Fármacos anti-inflamatórios, monitoramento terapêutico de fármacos 800
- Fármacos antifúngicos, monitoramento terapêutico de fármacos 804-805
- Fármacos antimicrobianos,
 - monitoramento terapêutico de fármacos 804-805. *Ver também* Antibioticoterapia
- Fármacos antineoplásicos, monitoramento terapêutico de fármacos 805-806
- Fármacos antipsicóticos
 - complicações metabólicas
 - hiperglicemia 699
 - hiperlipidemia 699, 752
 - hiperprolactinemia 699
 - monitoramento terapêutico de fármacos 803
- Fármacos antirretrovirais
 - hiperlipidemia associada 752
 - monitoramento terapêutico de fármacos 805
- Fármacos antitireoide 384
 - transferência materno-fetal 388
 - tratamento da doença de Graves 399
 - tratamento de tumores hipofisários secretores de hormônio estimulante da tireoide 401
 - tratamento do bócio multinodular tóxico 400
- Fármacos antituberculose, monitoramento terapêutico de fármacos 805
- Fármacos broncodilatadores, monitoramento terapêutico de fármacos 806
- Fármacos calcimiméticos 104-105, 642
- Fármacos psicotrópicos
 - complicações metabólicas 692-693, 699. *Ver também* Fármacos antipsicóticos
- Fator 1a nuclear do hepatócito (HNF-1A), mutação genética 298
- Fator antinuclear (ANF), anticorpos contra 653, 654t, 660-661
- Fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21), na disfunção da cadeia respiratória 671
- Fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) 97, 110-111, 112-114, 144
 - medidas plasmáticas 640
 - na doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos (DRC-MBD) 638-639, 640
 - na hiperfosfatemia 114
 - na hipofosfatemia 116
 - na osteomalácia hipofosfatêmica 637
 - na osteomalácia induzida por tumores 840
- Fator de crescimento de fibroblastos 9 (FGF9) 420-421
- Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)
 - antagonistas, tratamento do edema macular 332-333
- Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) 287, 358
 - efeito na TmP/TFG 112
 - na acromegalia 370
 - na deficiência de hormônio do crescimento 361
 - avaliação 363
 - na regulação de hormônios esteroides 444
 - na retinopatia diabética 287
- Fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2) 287
 - na hipoglicemia relacionada ao tumor 287, 350-351
 - secreção ectópica 839t
- Fator de maturação da lipase 1 736
- Fator de necrose tumoral α (TNF- α) 414
- Fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF) 648

Fator intrínseco 218, 220, 532
 autoanticorpos 220, 534, 596

Fator liberador de corticotrofina (CRF) 357-358

Fator reumatoide (FR) 598, 660

Fator semelhante à insulina 3 (INSL3), medição em distúrbios de desenvolvimento sexual 428

Fator tecidual (FT) 518

Fator V 518, 519f
 teste de função hepática 246

Fatores analíticos, afetando os resultados dos testes 10-13

Fatores biológicos, que afetam o resultado dos testes 8-10, 8t

Fatores de coagulação 518, 519f
 anormalidades na síndrome nefrótica 162
 concentrados 525
 deficiência de fatores individuais, detecção 520
 resposta ao estresse 416-417
 risco de doença cardiovascular e 774
 testes de função hepática 246

Fatores de crescimento 586t

Fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) 284-285, 287
 função fisiológica 287
 na hipoglicemia de tumores de células não ilhotas 350-351

Fatores de risco cardiovascular 772-778
 alimentação 210, 777-778
 de importância relativa 777
 não modificáveis 772-773
 potencialmente modificáveis 773-777

Fatores de transcrição, na eritropoiese 527

Fatores endógenos, que afetam o resultado dos testes 8, 8t

Fatores estimulantes de colônias 586t

Fatores exógenos, que afetam o resultado dos testes 8-9, 8t

Fatores pós-analíticos, que afetam o resultado dos testes 13

Fatores pré-analíticos, que afetam o resultado dos testes 7-10

Fatores psicológicos, risco de doença cardiovascular 776

Fatores técnicos, que afetam o resultado dos testes 7

Favismo 538

Febre da água negra 539

Febre do fumo 813t

Febuxostat 657

Feedback negativo, secreção do hormônio hipofisário 359

Feedback tubuloglomerular 129-130

Feeds poliméricos 212

Fenilcetonúria (PKU) 472, 473
 herança 477-478
 heterogeneidade 878
 incidência 483
 materna 477
 tratamento 492
 triagem neonatal 19, 888

Fenitoína
 efeito e variáveis bioquímicas 8t
 envenenamento 815t
 monitoramento terapêutico de fármacos 792-793, 796, 802, 802f

Fenobarbital
 envenenamento 815t
 monitoramento terapêutico de fármacos 802

Fenobarbitona, efeito nas variáveis bioquímicas 8t

Fenômeno “Washout” 91

Fenômeno de Dawn 327-328

Fenômeno de Jod-Basedow 384, 401

Fenótipo, definição 899

Feocromocitoma 694, 784-786
 como causa de hipercalemia 103t
 diabetes secundário 300
 hereditário 785, 837
 investigação bioquímica 785-786, 785t
 localização 786
 na neoplasia endócrina múltipla tipo 2 837
 prevalência 785
 sintomas 785
 tratamento 786

Ferri-hemato 164

Ferritina 530

medição 531
na artrite reumatoide 660
na hemocromatose 270-271
no líquido cefalorraquidiano 683-684

Ferro 528-530

absorção 530, 530f
deficiência de
consequências clínicas da 531. *Ver também* Anemia por deficiência de ferro
estado, investigação laboratorial 531
excreção 270
fontes alimentares 530t
funções 528-530
intoxicação. *Ver* Envenenamento por ferro
necessidade 530, 530t
sobrecarga 270-271
concentração de transferrina 246. *Ver também* Hemocromatose
doença hepática alcoólica 261
soro, medição 531
transporte e armazenamento 530

Ferrocianeto 673

Ferroportina 530, 530f

mutação genética 270

Ferroquelatase (FECH) 544-545, 546f

atividade diminuída 557

Fertilização *in vitro* (IVF) 450

diagnóstico genético pré-implantação 453, 453t

Feto

abuso medicamentoso materno 496
bem-estar, monitoramento 454
desenvolvimento sexual 420-422, 421f
DNA, análise 887-888. *Ver também* Diagnóstico pré-natal
função da tireoide 387
monitoramento intraparto 454
técnicas de amostras teciduais 453, 453f, 453t
triagem para malformação 452-453
prática atual 452-453
triagem bioquímica 452-453, 452f
ultrassom 452

α -Fetoproteína. *Ver* AFP (α -fetoproteína)

Fetoscópia 453t

Fibra, alimentação 194

definição 194
efeito protetor contra o câncer 194, 210
ingestão alta 194
ingestão no diabetes 311
risco de doença cardiovascular e 778

Fibrina 416, 518, 519f

Fibrinogênio 416, 518, 519f

associação com doença cardiovascular 774
medição 519, 520t
propriedades 585t
resposta ao estresse 416

Fibrinólise 518

Fibrogênese óssea imperfeita 649

Fibronectina 456, 620, 620t

Fibrose

hepática 248
sistema de classificação para avaliação da fibrinogênese 248, 248t
testes sorológicos 248-249
idiopática hipofisária 374
na síndrome carcinoide 832-833

Fibrose cística (CF)

análise do DNA 890-891, 892f
complicações hepatobiliares 273-274
hipocalemia 56
terapias moleculares 492
teste do suor 890
triagem 220-222

Fibrose cística nefrogênica 139

Fibrose hipofisária idiopática 374

Fígado

ações da insulina 285t

- anatomia 236-238, 236f, 237f
- biotransformação 239
- câncer, primário. *Ver* Carcinoma hepatocelular (CHC)
- circulação 236
- débito de glicose 279
 - efeito da insulina 284-285. *Ver também* Gliconeogênese
- efeitos da alimentação parenteral 214
- eliminação da insulina 284
- encefalopatia 263
- estrutura macroscópica 236, 236f
- estrutura microscópica 236-237, 237f
- excreção 239
- função
 - fármacos psicotrópicos que interferem nos 699
 - testes. *Ver* Testes de função hepática
- função na homeostasia do íon hidrogênio 72, 73
- funções fisiológicas 238-240
- gorduroso. *Ver* Esteatose
- lesão induzida por medicações 259-261, 268t
- lobos 236, 236f
- metabolismo do colesterol 240, 240f, 722, 730
- metabolismo dos carboidratos 238
- metabolismo lipídico 238-239
- metabolismo proteico 239
- proteínas secretoras, medição 197
- regeneração 238
- tráfego do colesterol 733
- ultraestrutura 237-238, 237f

Fígado gorduroso. *Ver* Esteatose

Fígado gorduroso agudo da gravidez (AFLP) 268, 454, 476-477

Filtração glomerular 126, 128

FiO₂ (fração inspirada de gás com oxigênio) 87

Fitoesteróis 723

Fitoesteróis 778

Fitomenadione 188, 188f

Fitosterolemia 730

Fitotoxinas 830, 830t

Flavina adenina dinucleotídeo (FAD) 189, 199-200

Flavina mononucleotídeo (FMN) 189

Flavoproteína de transporte de elétrons (ETF) 663-665, 665f

- medição da atividade 675

Flecaína, monitoramento terapêutico de fármacos 801

Flora bacteriana, comensal 221, 573

Flora, comensal 221, 573

Fluido ileal, composição 35t

Fluido intracelular (FIC) 28-29, 29t

- água e 31-33

- potássio e 29t, 33-34

Fluido transcelular 28

Fluido hiperosmolal 37

Fluido hipo-osmolal 37, 37t

Fluido iso-osmolal, tratamento da deficiência de sódio 37, 37t

Flumazenil 818t, 827

Fluoreto, alimentação 210

Fluoxetina

- monitoramento terapêutico de fármacos 803

- overdose 828

Flutter/fibrilação atrial, no hipertireoidismo 396

Fluvoxamina

- monitoramento terapêutico de fármacos 803

- overdose 828

Fluxo sanguíneo renal 128, 153

- alterações relacionadas à gravidez 454

Fluxo sanguíneo, renal. *Ver* Fluxo sanguíneo renal

Focalização isocétrica (IEF), detecção de banda oligoclonal 681, 682f, 686-687, 688

Folato 532, 533f

- absorção 532

- fontes alimentares 530t, 532

- função 532, 534t

- necessidades 532, 533f

- quantidade, determinação laboratorial 532

Folículos pilosos, efeito da di-hidrotestosterona 450

Fome, alterações metabólicas [841t](#)

Forças de Starling [29](#)

10-Formil tetra-hidrofolato [532](#), [533f](#)

Fórmula de Cockcroft e Gault [135](#)

Formulários de solicitação [6](#), [7](#)

Fosfatase alcalina (ALP) [243](#), [622](#)

alterações associadas à nutrição parenteral [268-269](#)

alterações relacionadas à idade [8](#), [504](#), [624f](#), [646](#)

alterações relacionadas ao sexo [504](#)

diferença crítica [16t](#)

em crianças [503-504](#)

isoenzimas [243](#)

análise [244](#), [244f](#)

metas analíticas [11t](#)

na cirrose biliar primária [261](#)

na colangite esclerosante primária [261](#)

na doença de Paget [644](#)

na doença renal crônica-doença mineral e óssea [640](#)

na gravidez [267-268](#), [455](#)

na hepatite aguda [255](#)

na hepatite crônica [258](#)

na hipofosfatasia [638](#)

na osteopenia da prematuridade [503](#), [503t](#)

osso [620](#)

como marcador de renovação (*turnover*) [622-623](#), [624f](#), [640](#), [644](#)

placentária, como marcador tumoral [847t](#), [858](#)

testes de função hepática [243-244](#), [249](#), [251](#)

melhora na especificidade [244](#), [244f](#)

variação biológica [11t](#)

variações analíticas [11t](#)

Fosfatase alcalina placentária (PLAP) [847t](#), [858](#)

Fosfato

absorção intestinal [111f](#), [111](#)

alimentação [111](#), [114](#), [115](#)

na lesão renal crônica [149-150](#)

cálculos [179](#)

composição dos fluidos corporais [29t](#)

excreção urinária, aumentada [116](#). *Ver também* Fósforo

fluxos [111f](#)

homeostasia [108](#), [111f](#)

intracelular [110](#)

manipulação tubular renal [111f](#), [111-114](#), [171](#)

desordens [174](#). *Ver também* TmP/TFG (máximo tubular de fosfato/taxa de filtração glomerular)

perda tubular renal, resultando em osteomalácia/raquitismo [636](#), [636q](#)

reposição

intravenoso [117](#)

tratamento da cetoacidose diabética [335](#)

síndrome de deficiência aguda [116](#), [117t](#)

suplementação, na osteomalácia fosfopênica [637](#)

tamponamento [67](#)

Fosfato, concentração plasmática [113](#), [113t](#)

diferença crítica [16t](#)

metas analíticas [11t](#)

na doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos [640](#)

na lesão renal crônica [145](#)

na osteopenia da prematuridade [503](#), [503t](#)

variação biológica [11t](#)

variação diurna [100f](#), [113](#)

variações analíticas [11t](#)

Fosfatoninas [111](#), [112-113](#)

Fosfocreatina [662-663](#)

Fosfofrutoquinase [283](#), [671](#)

Fosfoglicerato mutase [671](#)

Fosfoglicerato quinase [671](#)

Fosfolipase A2 (PLA2) [736-737](#)

Fosfolipase A2 associada à lipoproteína (LpPLA2) [736-737](#)

Fosfolípidos [723](#)

digestão e absorção [228](#)

estrutura [724f](#)

função [722t](#)

nuclear [726](#)

Fosforilação oxidativa [68](#)

Fosforilase a [671](#)

Fosforilase quinase [671](#)

Fósforo

distribuição, corpo [109-114](#), [110q](#)

intracelular [110](#)

metabolismo. *Ver* Metabolismo do fosfato; Fosfato

sangue [109](#), [110q](#)

Fotocoagulação, tratamento da retinopatia diabética [332-333](#)

Fotossensibilidade induzida pela porfiria [554](#)

Fotossensibilidade induzida por protoporfirina [557](#)

tratamento [558](#)

Fração de oxigênio inspirado do gás (FiO₂) [87](#)

Fração de recombinação [876](#)

Framingham Heart Study [772](#)

Fraqueza muscular [667](#)

no hipertireoidismo [397](#)

no hipotireoidismo [403](#)

Frataxina [718](#)

Fraturas

atividade da fosfatase alcalina e [623](#)

na doença de Paget [644](#)

osteoporótica. *Ver* Fraturas osteoporóticas

Fraturas osteoporóticas [628](#)

estimativa de risco absoluto [630](#)

fatores de risco clínicos [629](#)

Frequência cardíaca fetal (FCF), monitoramento intraparto [454](#)

Frequência cardíaca, gasto de energia e [197-198](#)

Frequência de genótipo, cálculo [878](#)

Frequência urinária [130](#)

Frutosamina [306](#)

bioquímica pós-morte [907t](#)

Frutose [224](#)

absorção [224](#), [225f](#)

intolerância [275](#)

hereditária [275](#), [475](#)

Função da tireoide [382](#)

anormalidades

na lesão renal crônica [147-148](#), [147q](#). *Ver também* Doença da tireoide

avaliação [390-396](#)

após cirurgia hipofisária [366](#)

avaliação clínica da tireoide [390-391](#), [390t](#)

técnicas de imagem [395-396](#)

testes *in vitro*. *Ver* Testes de função da tireoide

depressão e [695](#), [697](#)

fatores extratireoidianos que afetam [387-390](#)

doença não tireoidiana [388-389](#), [389f](#)

fármacos [389-390](#), [389t](#)

gravidez [387](#), [393](#), [454](#)

idade [387](#)

Função do gênero [424](#)

Função pulmonar [87-88](#)

Função renal [128-130](#)

avaliação [131-137](#)

em neonatos, interpretação de testes [499](#)

medição da taxa de filtração glomerular. *Ver* Taxa de filtração glomerular (TFG)

no envenenamento [817](#)

urinálise [131-132](#)

desenvolvimento [497-498](#)

em neonatos. *Ver* Neonatos

função glomerular [128](#)

função tubular [129-130](#). *Ver também* Rim(ns)

hormônios envolvidos [145](#), [145t](#)

na gravidez [454](#)

perda progressiva [143](#). *Ver também* Doença renal crônica (DRC)

prejudicada

anormalidades dos lipídeos [750-751](#)

níveis de renina [148](#), [784](#). *Ver também* Doença renal

testes bioquímicos [131-137](#)

Função reprodutora

efeitos no tratamento da doença maligna [844](#)

homens. *Ver* Homem(ns)

hormônios que regulam [445-446](#). *Ver também* hormônios específicos.

mulheres. *Ver* Mulher(es)
Função testicular [461](#)
avaliação [464-465](#)
controle hipotálamo-hipófise [462-463](#), [463f](#). *Ver também* Espermatogênese; Testosterona
efeitos de substâncias químicas que interrompem a função endócrina [463](#)
na lesão renal crônica [147](#)
síntese defeituosa de hormônios e defeitos do receptor de hormônios [466](#)
Fungos, contaminantes alimentares [192](#)
Fusão labioescrotal [421-422](#), [425](#), [426f](#)

G

Galactose [224](#)
absorção [224](#), [225f](#)
metabolismo [274f](#)
desordens hereditárias [506](#)
Galactose 1-fosfato uridiltransferase (GALT) [274](#), [274f](#)
atividade dos eritrócitos, análise [486](#)
deficiência. *Ver* Galactosemia
Galactosemia [274](#), [274f](#), [473-474](#), [486](#), [506](#)
investigação [481](#), [482](#), [486](#)
Gametas
definição [899](#)
formação de [876-877](#)
Gametogênese [876-877](#)
Gamopatia monoclonal de significância desconhecida (MGUS) [604t](#), [609](#), [710](#)
Gangliosídeos [725](#)
Gangliosídeos GM2 [718](#)
Ganho de peso
deficiência de hormônio do crescimento [205](#). *Ver também* Obesidade
Garantia de qualidade [25](#), [27](#)
externa. *Ver* Garantia de qualidade externa (GQE)
monitoramento terapêutico de fármacos [798](#)
Garantia de qualidade externa (GEQ) [22](#)
medição de marcador tumoral [851](#)
Garrod, Archibald [871-872](#)
Gastrectomia vertical em luva (VSG) [208](#), [208f](#)
Gastrina [218](#), [219](#)
Gastrinoma [219](#)
na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 [835](#)
Gastrostomia, endoscópica percutânea [213](#)
GBL (γ -butirolactona) [903-904](#)
Gene 'deletado em carcinoma de colo' (DCC) [896](#)
Gene *BRCA1* [854](#), [897](#)
Gene *BRCA2* [854](#), [897](#)
Gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), análise de mutação no câncer de pulmão [863](#)
Gene do retinoblastoma (RB) [894-896](#)
Gene *SRY* (região Y determinante do sexo) [420-421](#)
Gene(s) [871-879](#)
definição [871-873](#)
estrutura [872](#), [873f](#)
expressão [873](#), [874f](#)
localização, genes mutantes [885-886](#), [885f](#)
mapeamento [872](#), [872f](#)
mutação. *Ver* Mutação genética
nas famílias e populações [877-878](#). *Ver também* Herança
Gênero
designação [424](#)
disforia [424](#)
distribuição corporal de fluidos em relação a [29t](#)
efeito no resultado dos testes [8](#), [8t](#)
Genes supressores de tumor [894-897](#)
definição [899](#)
Geneticistas clínicos, função na investigação/intervenção nos distúrbios de desenvolvimento sexual (DDS) [430-431](#)
Genitália externa
ambígua [466](#)
avaliação [425-426](#), [426f](#)
neonatos. *Ver* Neonatos; *Ver também* Desordens de desenvolvimento sexual (DDS)
homens, desenvolvimento [421](#)
mulheres, desenvolvimento [421-422](#)
Genoma, definição [899](#)
Genotipagem

desordens lipídicas [754](#). *Ver também* Análise genética

Gentamicina, monitoramento terapêutico de fármacos [804](#)

Geofagia [55](#)

Gestão da demanda, laboratórios [26](#)

Gestos parassuicidas [811](#)

GHB (γ -hidroxibutirato), bioquímica forense [903-904](#), [903q](#), [904q](#)

Gigantismo [371](#)

Ginecomastia [467-468](#)

causas [467](#), [468q](#), [468t](#)

em homens em diálise [147](#)

investigação [468](#), [468f](#), [468t](#)

Giromitrina [830](#)

Glândula hipófise (pituitária)

adenomas. *Ver* Adenomas da hipófise

anatomia [357](#), [357f](#)

avaliação da função [359-367](#), [379](#)

hipófise posterior [364](#)

investigação hormonal basal [359-361](#), [379](#)

no estado de doença [366-367](#). *Ver também* doenças hipofisárias específicas

protocolos [364-365](#), [379](#)

pulsatidade do hormônio luteinizante [364](#)

reserva de hormônio do crescimento [362-363](#)

secreção de gonadotrofina [359-360](#), [363-364](#)

teste do clomifeno [363-364](#)

testes de liberação de hormônios [363](#). *Ver também* Cortisol, avaliação da função hipofisária. Testes específicos

testes dinâmicos de ACTH-disfunção renal [361-362](#)

captação de hormônio da tireoide [385](#)

cirurgia. *Ver* Cirurgia da hipófise

deficiência [374-376](#)

imagem

na doença de Cushing [373](#)

técnicas [367](#)

insuficiência, hipoglicemia devido a [352](#)

irradiação

avaliação da função hipofisária após [366-367](#)

tratamento da acromegalia [370](#)

lobo anterior [357](#), [357f](#)

fisiologia [357-358](#), [358f](#)

lobo posterior [357](#), [357f](#)

fisiologia [358f](#), [359](#)

testes de função [364](#)

tumores [374](#)

adenomas. *Ver* Adenomas da hipófise

craniofaringiomas [374](#)

Glândula tireoide

células foliculares. *Ver* Tirócitos

cirurgia. *Ver* Cirurgia da tireoide

doença. *Ver* Doença da tireoide

embriologia [382](#)

fisiologia [382](#)

função. *Ver* Função da tireoide

imagem [395-396](#)

na neoplasia endócrina múltipla tipo 2 [837](#). *Ver também* Cintilografia da tireoide

nódulos [407-408](#)

palpação [390-391](#)

Glândulas suprarrenais

anatomia [359](#)

doença [377](#)

autoimune [596](#)

terapia de reposição hormonal, monitoramento [378](#). *Ver também* doenças específicas

fisiologia [359](#), [360f](#)

função, depressão e [695-696](#), [697](#)

testes de função

tratamento com esteroides e [365-366](#). *Ver também* Eixo do hormônio adrenocorticotrópico-suprarrenal (ACTH), avaliação

Gliadina, anticorpos para [596](#). *Ver também* Doença celíaca

Glicação, não enzimática, fisiopatologia da neuropatia diabética [710](#)

Glicina

alta concentração plasmática [493](#)

encefalopatia [687](#)

Glicocorticoide(s)

efeito no metabolismo do cálcio/ metabolismo ósseo [99](#), [629](#)

efeitos e variáveis bioquímicas [8t](#)

- hiperlipidemia associada 751
- inibição da liberação do hormônio estimulante da tireoide 387, 387f
- interações das citocinas 415
- resistência, primária 783t
- resposta ao estresse
 - cortisol 9, 413, 415
 - função imune e 414-417
- secreção 359
 - efeito na radioterapia 843

Glicoesfingolípídeos 725

Glicogênio 279, 341

- histocitoquímica 670

Glicogênio fosforilase 282f, 283

Glicogênio sintase 279

Glicogenólise 238, 282f, 283, 340-341

- investigação enzimática 671

- neonatos 499-500, 500f

Glicólise 68-69, 68t, 77, 78f, 279-280

- desordens 539

- em tumores 842

- eritrócitos 528, 529f

- investigação enzimática 671

- muscular 663, 664f

Glicólise anaeróbica. *Ver* Glicólise

Gliconase 282, 282f

- perda de função por mutações 282

Gliconeogênese 68-69, 71, 78f, 279, 340-341

- efeito do álcool 328

- locais de 279. *Ver também* Metabolismo da glicose

- neonatos 499-500, 500f

- regulação 279

Glicoproteína associada à mielina (MAG) 710

Glicoproteína de Tamm-Horsfall 132, 155-156

Glicoproteínas contendo arginil-glicil-aspartato (RGD) 620, 620t

Glicoproteínas contendo RGD (arginil-glicil-aspartato) 620, 620t

Glicosaminoglicanas, análise urinária 485

Glicose

- absorção 224, 225f

- alimentação 224

- concentração plasmática. *Ver* Glicose, concentração plasmática

- forma de armazenamento. *Ver* Tolerância à glicose

- homeostasia. *Ver* Homeostasia da glicose

- infusão, tratamento da cetoacidose diabética 335

- intolerância. *Ver* Intolerância à glicose

- intracelular, destino da 282-283, 282f

- manipulação tubular renal 170, 171t

- medição

 - no diabetes melito 287, 288q, 288t, 304

 - pós-morte 907t, 908, 909f

- metabolismo. *Ver* Metabolismo da glicose

- no líquido cerebrospinal. *Ver* Líquido cefalorraquidiano

- oxidação 69, 283. *Ver também* Metabolismo da glicose

- resistência 281

- sangue. *Ver* Glicose, sangue

- tratamento da hipercalcemia 61

- tratamento emergencial da hipoglicemia 348

- urina

 - medição 304. *Ver também* Glicosúria

Glicose 6-fosfatase 282, 282f

Glicose 6-fosfato desidrogenase 282f, 283, 538-539

Glicose, concentração plasmática

- determinantes 279

- diferença crítica 16t

- efeito da ingestão alimentar 9

- em neonatos 499-500

- medição

 - diagnóstico de diabetes melito 287, 288q, 288t, 304

 - fatores que podem interferir na 305t

- metas analíticas 11t

- na gravidez 455

- na hipoglicemia 341

- variação biológica 11t

- variações analíticas 11t
- Glicose, sangue
 - concentração
 - alta. *Ver* Hiperglicemia
 - baixa. *Ver* Hipoglicemia
 - normal 278. *Ver também* Glicose, concentração plasmática
 - fontes de 279
 - medição 288t, 304
 - demonstração de hipoglicemia 343
 - fatores que podem interferir na 305t
 - investigação de transtornos psiquiátricos 693t
 - na doença metabólica hereditária 480-482
 - na gravidez 455
 - no envenenamento 902t
 - nos pacientes em choque 418
- α -Glicosidase 671
 - inibidores 324
- Glicosídeos cardíacos, monitoramento terapêutico de fármacos 800-801
- Glicosilação 239, 488
 - desordens congênitas da 488
- Glicosúria 132, 137, 172
 - renal hereditária 172
- Glicosúria renal hereditária 172
- Glicotoxicidade 296
 - modelos animais 283
- Globulina ligante de cortisol (CBG) 413, 447-448
- Globulina ligante de hormônio sexual (SHBG) 267
 - avaliação da sensibilidade ao androgênio 437
 - ligante de testosterona 448
 - na cirrose 267, 267t
 - no hipotireoidismo 403
 - nos adenomas secretores de hormônio estimulante da tireoide 374
 - transporte de estrogênio 447-448
- Globulina ligante de tiroxina (TBG) 384
 - concentração anormal, causas 392, 392q
- Glomérulo 126, 126f, 127f
 - desenvolvimento 497-498
 - função 128
 - lesão 158
 - lesão, na nefropatia diabética 329
 - parede capilar 154, 154f
- Glomerulosclerose segmentar focal 159, 160
- Glomerulonefrite 131, 158
 - classificação 159-160
 - membranoproliferativa 159, 160
 - sedimento urinário 132
- Glomerulonefrite membranoproliferativa 159, 160
- Glucagon
 - secreção
 - anormalidades no diabetes 301
 - ectópico 839t
 - resposta à hipoglicemia 341
 - teste. *Ver* Teste do glucagon
- Glucagonoma 231
- Gluconato de cálcio 61, 121
- Glutamato desidrogenase 71, 501
- Glutamato, metabolismo 70, 71, 72f
- γ -Glutamyltransferase 245
 - diferença crítica 16t
 - metas analíticas 11t
 - na doença muscular 669
 - testes de função hepática 245, 252
 - doença hepática alcoólica 245, 261
 - valor preditivo, exemplos 18
 - variação biológica 11t
 - variações analíticas 11t
- Glutamina 185
 - parenteral 213
 - síntese 71
 - suplementação 418
- Glutathione peroxidase 193, 201
- Glutathione S-transferase (GST) 245

Gonadotrofina coriônica humana (hCG) 445
atividade de estimulação da tireoide 387, 388, 402
como marcador tumoral 846*t*, 849*t*, 851*t*
 hepatoblastomas 864
 tumores de células germinativas 858, 859, 860
diagnóstico de gravidez 451
na gravidez ectópica 233-234, 451
na neoplasia trofoblástica gestacional 861
na síndrome de hiperestimulação ovariana 450
secreção ectópica 839*t*
teste de estimulação 430, 431*f*, 465, 470
tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico 467

Gonadotrofina(s)
alterações relacionadas à gravidez 454
avaliação 359-360, 363-364. *Ver também* gonadotrofinas específicas
flutuações durante o ciclo menstrual 9, 444-445, 444*f*
na puberdade normal 422
secreção 445

Gordura/lípidos
absorção 228-229
 aspectos clínicos 228-229
 investigação 229
alimentar 184-185, 228
digestão 228, 730
excreção fecal 229. *Ver também* Triglicerídeos(s)

Gordura saturada, alimentação 228

Gota 654-657
aguda 656
associação ao diabetes 304
diagnóstico 656, 656*f*
tofácea crônica 656
tratamento 656-657

Gota tofácea crônica 656

GPR54 422

Gradiente de potássio transtubular (TTKG)
cálculo 57-58, 63
hipercalemia 60-61
hipocalemia 57-58

Grampos hiperinsulinêmicos 308

Granulomatose de Wegener 654*t*

Gravidade da doença, avaliação 3

Gravidez 451-456
abuso de fármacos/drogas durante 496
alterações bioquímicas 454-455
anticorpos antinucleares na 600
apresentação de doença metabólica hereditária 476-477
colestase da 267-268, 454
diabetes melito
 complicações 338*q*
 tipo 1 296, 338-339
 tratamento 338-339
diagnóstico bioquímico 451
ectópica. *Ver* Gravidez ectópica
envenenamento/intoxicação por monóxido de carbono na 811
excreção proteica urinária 157

Trabalho de parto; Parto
fígado gorduroso agudo da 268, 454, 476-477
função da tireoide 387-388, 393, 454
função hepática durante 267-268
hipertensão na 39, 157, 786
infecção intrauterina 495-496, 496*t*
molar 861
monitoramento bioquímico 452
pacientes com porfiria 554
poliúria e 42
proteínúria na 157, 455
retenção de sódio 38-39
triagem para malformação fetal. *Ver* como Feto

Gravidez ectópica 233-234

 diagnóstico 451

Gravidez molar 861

Grelina 207

após cirurgia bariátrica 208

Grupo sanguíneo ABO 521, 521t

testes laboratoriais 522, 522t

Grupo sanguíneo Rhesus (Rh) 522

testes laboratoriais 522, 522t

H

Haplótipo, definição 899

Haptocorrinas 220

Haptoglobina 536, 540-541

propriedades 585t

Harderoporfiria 554

HbA_{1c} (hemoglobina glicada)

medição

bioquímica pós-morte 907t, 908

diagnóstico de diabetes melito 287, 288, 289q

fatores que afetam 306

testes de controle glicêmico recentes 306

risco de complicações diabéticas e 301

risco de doença cardiovascular e 775

hCG. *Ver* Gonadotrofina coriônica humana (hCG)

Hemácias. *Ver* Eritrócito(s)

Hematologia 508-512

definição 508

morfologia das células sanguíneas. *Ver* Morfologia das células sanguíneas

Heme 528, 562

aumentado no intestino 560

liofilizado 551

pigmentos no líquido cefalorraquidiano 678, 683-684

deteção 684

síntese 544-545, 546f

abreviações 546q

desordens hereditárias. *Ver* Porfiria(s)

tratamento, porfirias agudas 551-552

Hemocromatose 270-271, 530

alcoolismo e 261

como causa de diabetes melito 299

definição 270

heterogeneidade 878

hipogonadismo masculino e 267, 466

investigação 270-271

transferrina 246, 270-271

juvenil 270

manifestações articulares de 658

mutação genética 270

neonatal 506

tratamento 271, 658

Hemocromatose hereditária. *Ver* Hemocromatose

Hemocromatose juvenil 270

Hemodiafiltração venovenosa contínua (CVVHDF) 142

Hemodíalise

concentração do hormônio da tireoide e 147

doença renal crônica 149-150

lesão renal aguda 142

princípios 150, 151f

tratamento do envenenamento 819

Hemodiluição, no afogamento recente 908

Hemofilia 520

terapia genética 898

Hemofiltração

doença metabólica hereditária 494

doença renal crônica 151

Hemofiltração venovenosa contínua (CVVH) 142

Hemoglobina 164, 509, 528

anormal. *Ver* Hemoglobinopatias

bioquímica pós-morte 908

concentração

medição 509

variações no adulto 509t

concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) 509

em neonatos 496

estrutura 562-563

fetal. *Ver* Hemoglobina F (HbF)

função 562-563

glicada. *Ver* HbA1c (hemoglobina glicada)

hemoglobina corpuscular média (HCM) 509

investigação por eletroforese, hemoglobinopatia 569, 570f

livre, investigação de hemólise 541

metabolismo nas anemias hemolíticas 536, 537f

síntese

controle genético 563-564, 564f

desordens hereditárias. *Ver* Hemoglobinopatias

tamponamento 67, 67f

transporte de oxigênio 88-89, 89f, 528, 562. *Ver também* Curva de dissociação oxigênio-hemoglobina

variantes estruturais 566-569. *Ver também* Doença da célula falciforme

Hemoglobina A2 569, 569, 571

Hemoglobina C (HbC) 569

Hemoglobina Chesapeake 569, 569t

Hemoglobina corpuscular média (HCM) 509

Hemoglobina de Boston 569

Hemoglobina de Bristol 569

Hemoglobina D^{Punjab} 569

Hemoglobina E (HbE) 569

Hemoglobina F (HbF) 496, 562

persistência hereditária de 566

Hemoglobina falciforme (HbS) 567, 569t

Hemoglobina fetal. *Ver* Hemoglobina F (HbF)

Hemoglobina glicada. *Ver* HbA1c (hemoglobina glicada)

Hemoglobina H (HbH) 571

inclusões 540

Hemoglobina H (HbH) doença 564t, 565

Hemoglobina Kansas 569, 569t

Hemoglobina Köln 569, 569t

Hemoglobina Lepore 566, 569

Hemoglobina S (HbS) 567, 569t

Hemoglobinemia 536

Hemoglobinopatias 562-571, 878

diagnóstico laboratorial 569-571, 569t, 570f

doença da célula falciforme. *Ver* Doença da célula falciforme

talassemia. *Ver* Talassemia(s)

triagem 511, 541

antenatal/pré-concepcional 571

Hemoglobinúria 164, 164t, 536, 541

marcha 540

Hemoglobinúria 540

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) 535, 540

diagnóstico 542

Hemólise 535-536

características laboratoriais 536

classificação de desordens 537q

definição 535-536

diagnóstico 540-542

evidência clínica 540

investigação laboratorial 540-542

extravascular 535-536

intravascular 164, 535-536, 540

Hemólise intravascular 164

Hemólise, síndrome das enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas (HELLP) 268, 454, 476-477, 786

Hemopexina 536, 537f, 541

Hemopoiese 526-527, 527f

Hemoproteínas 544

Hemorragia

intracraniana 678-679, 687

sede após 33

Hemorragia intracraniana 678-679, 687

Hemorragia subaracnoide 678-679, 687

Hemossiderinúria 536, 541

Hemossiderose 270

Hemostasia 518-522

Hepatite

aguda. *Ver* Hepatite, aguda

alcoólica 255, 258t, 261, 824

autoimune. *Ver* Hepatite autoimune (HAI)

crônica. *Ver* Hepatite, crônica fulminante 255

Hepatite A 256, 256*t*

Hepatite, aguda 254-257

- diagnóstico diferencial 255
- viral 256-257, 256*t*
 - diagnóstico diferencial 255
 - resultados 256-257

Hepatite alcoólica 255, 258*t*, 261, 824

Hepatite autoimune (HAI) 259-261, 597

- investigação 597, 597*t*
- monitoramento da resposta ao tratamento 261
- na gravidez 268

Hepatite, crônica 257-261

- ativa 257
- diagnóstico diferencial 259-261, 258*t*
- persistente 257

Hepatite de interface 258

Hepatite fulminante 255

Hepatite periportal 258

Hepatite viral, aguda. *Ver* Hepatite, aguda

Hepatoblastoma 864

Hepatócitos 236-238, 237*f*

- entrada do hormônio da tireoide 385

Hepatotoxicidade

- detecção 251
- fármacos psicotrópicos 699

Hepcidina 270, 530, 530*f*, 535

- ensaios 531

Herança 477-479, 877-878, 877*f*

- autossômica dominante 478, 478*f*, 877, 877*f*
- autossômica recessiva 477-478, 478*f*, 877, 877*f*
- ligada ao X 478, 479*f*, 877, 877*f*
- mitocondrial 478-479, 479*f*, 877

Herança autossômica dominante 478, 478*f*, 877, 877*f*

Herança autossômica recessiva 477-478, 478*f*, 877, 877*f*

Herança ligada ao X 478, 479*f*, 877, 877*f*

Hermafroditismo verdadeiro 424, 425*t*, 431-436. *Ver também* Desordens de desenvolvimento sexual (DDS)

Heroína

- abstinência, em neonatos 496
- abuso 826

Heterozigoto

- composto. *Ver* Heterozigotos compostos
- definição 899

Heterozigotos compostos 875, 878

- definição 899

Hexoquinases 282, 282*f*

Hialuronan 619-620

Hialuronato 651-652

- testes sorológicos para fibrose hepática 248

Hibridização, molecular 879-881

Hidratação, oral, tratamento da hipernatremia 46

Hidrocéfalo 687

Hidrocloreto de trientina, tratamento da doença de Wilson 272

Hidrôpsia fetal de hemoglobina de Bart 564-565, 564*t*, 571

3-Hidroxiacil-CoA desidrogenases 663-665, 665*f*

- medição da atividade 675

Hidroxiapatita 618

β -Hidroxibutirato

- bioquímica pós-morte 907*t*, 908, 908*f*
- medidas plasmáticas, investigação de hipoglicemia 346
- métodos de testagem 304-306
- na cetoacidose 77, 304, 334

γ -Hidroxibutirato (GHB), bioquímica forense 903-904, 903*q*, 904*q*

Hidroxicobalamina 487-488, 487*f*

25-Hidroxicolecalciferol. *Ver* 25-Hidroxivitamina D (25(OH)D)

Hidróxido de alumínio 115

- toxicidade 149-150

17 α -Hidroxilase 446-447

- deficiência 360*t*, 377, 436, 781*t*
 - deficiência combinada de 17,20-liase 436, 434*t*. *Ver também* Hiperplasia suprarrenal congênita (HSC)

Hidroxilisipridinolina 625, 625*f*

Hidroxisilina 618
glicosilada 625

Hidroxisilina glicosilada 625

1-Hidroximetilbilana (HMB) 544, 546f

1-Hidroximetilbilana sintase (HMBS) 544, 546f

17-Hidroxiprogesterona, medição, recém-nascido com desordens de desenvolvimento sexual 426-427

Hidroxirolina 624

11 β - Hidroxisteroide desidrogenase (11 β -HSD) 30, 57

3 β -Hidroxisteroide desidrogenase isomerase 446

5-Hidroxitriptamina. *Ver* Serotonina

1 α -Hidroxivitamina D₂ 98

1 α -Hidroxivitamina D₃ 98

24,25-Hidroxivitamina D 97t

25-Hidroxivitamina D (25(OH)D) 97, 97t, 98
concentração plasmática
baixa, osteomalácia e 635, 637
medição 199, 635, 635t
variação sazonal 9, 199

Hiperaldosteronismo
alcalose hipocalêmica 56-57
diagnóstico diferencial 783t
familiar 56-57
formas de 782-784
idiopática 782
investigação bioquímica 784, 787-788
fatores de confusão 784, 784q
interpretação dos resultados 788
preparo do paciente 787-788
procedimento de triagem 788
separação de amostras 788
localização do adenoma 784
peptídeo natriurético atrial e 39-40
primário 782
supressível por glicocorticoide 781t, 782

Hiperaldosteronismo familiar 56-57

Hiperamilasemia 220-222, 221t

Hiperamonemia, nas doenças metabólicas hereditárias 473, 475, 477, 480, 482
investigação neonatal 482, 481f

Hiperbilirrubinemia 241
conjugada 250
investigação adicional 249
neonatal/infância 505-506, 506q
hereditária 249-250
na hepatite aguda 255
na hepatite crônica 258
não conjugada 250
em neonatos. *Ver* Neonatos; Bilirrubina; Icterícia
significado 242-243

Hipercalcemia 100-106
associada à nutrição parenteral 214
características clínicas 101q
causas 101-103, 101q
em bebês e crianças 104q
incomum 103, 103t
como causa de pancreatite aguda 233t
de doenças malignas 102-103, 104, 838
diagnóstico diferencial 101q
em pacientes tratados com diálise 639-640, 640q
encefalopatia e 706
hipocalciúrica familiar 102, 102t, 103-104, 121, 502
investigação 104, 105f
neonatal 501-502
no mieloma 607
tratamento 105

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) 102, 102t, 103-104, 121, 502

Hipercalcemia humoral das doenças malignas (HMM) 102, 104

Hipercalcemia infantil (síndrome de Williams) 502

Hipercalcúria 177-178

Hipercalcúria de vazamento renal 177-178

Hipercalemia 33, 58-61
acidose tubular renal com. *Ver* Acidose tubular renal (ATR), tipo 4
causas 59-60

- definição 58-59
- efeitos clínicos 58-59, 58q
- investigação laboratorial 60-61
- na lesão renal aguda 141
- na lesão renal crônica 144
- paralisia periódica 59
- perda de sódio renal secundária e 36
- redistribuição
 - in vitro* 59, 59q
 - in vivo* 59, 59q
- tratamento 61

Hipercalcemia de redistribuição. *Ver* Hipercalcemia

Hipercalcemia espúria 59

Hipercapnia

- efeitos sistêmicos 81
- encefalopatia e 704
- hipoxemia e 89

Hipercolesterolemia 742t

- adquirida, causas 750q
- familiar. *Ver* Hipercolesterolemia familiar (HF)
- no hipotireoidismo 750
- poligênica 748
- rastreamento seletivo 4. *Ver também* Hiperlipidemia

Hipercolesterolemia autossômica recessiva (ARH) 747-748

Hipercolesterolemia familiar (HF) 742t, 746-748, 773

- autossômica recessiva 742t, 747-748
- clássica 742t, 746-747
- critérios de diagnóstico 747q
- tendão xantomata 746, 746f, 747f
- testes genéticos 754, 893-894

Hipercolesterolemia poligênica 748

Hipercortisolemia, na depressão 696, 697

Hipercortisolismo, manifestações articulares de 658

Hiperêmese gravídica, função da tireoide e 388

Hiperexcitabilidade neuromuscular, alcalose 83

Hiperfenilalaninemia 475, 477, 488. *Ver também* Fenilcetonúria (PKU)

Hiperfosfatasia

- benigna familiar 623
- familiar/idiopática (doença de Paget juvenil) 647t, 649

Hiperfosfatasia benigna familiar 623

Hiperfosfatemia 114-115

- abordagem diagnóstica 115
- abordagem terapêutica 115
- análise isoenzimática 244, 244f
- causas 114, 114q
- consequências 114
- na lesão renal crônica 143
- nos pacientes tratados com diálise 640, 640q
- transitória benigna 244, 251, 504, 623, 878

Hiperfosfatúria, síndromes de 112

Hiperglicemia

- associada à nutrição parenteral 214
- concentração cerebrospinal de glicose 679
- estado hiperglicêmico hiperosmolar. *Ver* Estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH)
- estresse 278-279, 302-304
- fármacos psicotrópicos que causam 699
- fisiopatologia da neuropatia diabética 709
- na insuficiência hepática crônica 238
- no diabetes melito tipo 2 292
- potássio e 33-34
- prevenção 278-279, 280f. *Ver também* Insulina
- rebote 327-328

Hiperglicemia de estresse 278-279

Hiperglicinemia, não cetótica 493

Hiperglucagonemia, no diabetes 301

Hiperinsulinemia

- neonatal 501
- no diabetes tipo 2 292-293

Hiperinsulinismo, neonatal 500-501

Hiperlactatemia 69, 78, 91

Hiperlipidemia 742t

- adquirida (secundária) 749-752

- após transplante renal 751
- causas 750q
- combinada familiar 732-733, 742t, 744, 773
- da gravidez 455
- efeito de contraceptivos hormonais 457
- fármacos psicotrópicos 699
- manifestações extravasculares 743t
- na doença hepática 751
- na síndrome nefrótica 161, 161t, 750
- relacionada a medicações 751-752
- tratamento 754-756
 - alvos de tratamento 754
 - dietas terapêuticas 211t, 754

Hiperlipidemia combinada familiar (HCF) 732-733, 742t, 744, 773

Hiperlipoproteinemia remanescente (HR) 745-746, 746f

Hipermagnesemia 121

Hipernatremia 45-46

- aguda 39, 45

- cálculo com deficiência de água 63

- causas 45, 45q

- deficiência de água

 - com sede 45

 - sem sede 45-46, 45f

- definição 40

- encefalopatia e 706

- envenenamento por sal 905, 906q

- espúria 45

- leve 45

- neonatal 498-499

- no estado hiperglicêmico hiperosmolar 336, 336q, 337

- tratamento 46

Hipernatremia adipsica 45

Hipernatremia espúria 45

Hipernatremia essencial 45

Hipernatremia hipodipsica 45, 46f

Hiperoxalúria 177, 178-179

- no envenenamento por etileno glicol 178, 824

Hiperparatireoidismo

- apresentação clínica 101-102

- classificação 96

- familiar 101, 102t

- genética molecular 101, 102t

- manifestações articulares de 658

- na doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos (DRC-MBD) 638-639

- neonatal grave 102, 102t

- primário 96, 101-102

 - doença óssea no. *Ver* Doença metabólica óssea na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 101, 102t, 834-835

 - na neoplasia endócrina múltipla tipo 2 101, 102t

 - secundário 96

 - tratamento 641-642, 643

Hiperparatireoidismo neonatal grave 102, 102t

Hiperparatireoidismo primário adenomatoso 101, 102t, 103-104

Hiperpirexia maligna 670

Hiperplasia suprarrenal congênita (HCSR) 60, 359, 377, 425, 431

- alcalose hipocalêmica 57

- diagnóstico 377, 427, 450, 459

- formas hipertensivas 783t

- hipercalemia 60

- hipoglicemia 352

- hirsutismo 450

- lipoide 434t

- perda de sódio 36, 60

- subtipos 360t

- tratamento 377

Hiperproinsulinemia familiar 284, 285t

Hiperprolactinemia

- apresentação 369

- diabetes secundário 300

- diagnóstico diferencial 367-369, 368f

- fármacos psicotrópicos que causam 699

- na lesão renal crônica

 - homens 146, 147q

- mulheres 147
- no hipotireoidismo 403
- nos estados de ansiedade 699
- oligomenorreia/amenorreia e 369, 449
- tratamento 449

Hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (IgE)- 587, 593
mediadores 587*t*. *Ver também* Alergias

Hipertensão 779-787

- alcalose renal hipocalêmica com 55*q*, 56-57
- anemia hemolítica associada à 540
- apresentação 779
- avaliação laboratorial 782
- causas 779-782
 - secundária. *Ver* Causas secundárias (a seguir)
- causas secundárias 779, 780*t*, 780, 783*t*
 - aldosteronismo primário. *Ver* Hiperaldosteronismo
 - distúrbios endócrinos hereditários 781*t*
 - feocromocitoma. *Ver* Feocromocitoma
 - investigação 782
- como fator de risco para doença cardiovascular 774
- definição 779
- diabetes no 304
- ingestão alimentar de sal e 777
- maligna 786
- microalbuminúria e 165
- na gravidez 39, 157, 786
- na lesão renal crônica 143, 782
- na porfiria aguda 550
- no excesso de sódio 37, 39
- portal 263
- primária 779-780, 783*t*
- pulmonar, pacientes com células falciformes 568
- renovascular 782
- tratamento 786-787. *Ver também* Tratamento anti-hipertensivo
- uso de contraceptivo oral e 458

Hipertensão essencial 779-782, 783*t*. *Ver também* Hipertensão

Hipertensão gestacional 39, 157, 786

Hipertensão maligna 786

Hipertensão portal 263

Hipertensão pulmonar, pacientes com células falciformes 568

Hipertensão renovascular 782

Hipertermia

- bioquímica pós-morte 907-909
- no envenenamento 817

Hipertireoidismo 382-383, 396-402

- associada à tireoidite 406-407
- características clínicas 396-397, 396*t*
- causas 397-402, 398*t*. *Ver também* causas específicas
- doença não tireoidiana vs. 402
- em idosos 397
- florida 396
- indicações para tratamento 402, 402*q*
- ingestão de iodo e 384
- manifestações articulares do 658
- manifestações cutâneas e pilosas 397
- manifestações do sistema cardiovascular 396
- manifestações do sistema gastrointestinal 396
- manifestações do sistema locomotor 397
- manifestações do sistema nervoso central 397
- manifestações do sistema nervoso periférico 397, 711
- manifestações do sistema reprodutor 397
- manifestações do sistema respiratório 397
- manifestações esqueléticas 397
- manifestações renais 397
- na lesão renal crônica 148
- neonatal 395, 596
- paralisia hipocalêmica e 670
- parâmetros bioquímicos aumentados pelo 383, 383*q*
- primário, interpretação de testes de função da tireoide 393
- secundário 393
- subclínica 393, 402
- transtornos de ansiedade vs. 694

tratamento
adenoma tóxico 400
bócio multinodular tóxico 400. *Ver também* Doença de Graves
doença de Graves 399-400
na gravidez 388, 399
tumor hipofisário secretor do hormônio estimulante da tireoide 401

Hipertricose, na porfiria bolhosa 554

Hipertrigliceridemia

adquirida, causas 750q
como causa de pancreatite aguda 233t
familiar 732-733, 742t, 744-745
ingestão de álcool e 751
mutação genética da lipoproteína lipase 735
na lesão renal crônica 750-751
no diabetes melito 749-750
tratamento do risco cardiovascular relacionado ao diabetes 313. *Ver também* Hiperlipidemia

Hipertrigliceridemia familiar 732-733, 742t, 744-745

Hiperuricemia 654-657

assintomática 655
na doença maligna 840
na lesão renal crônica 144

Hiperuricosúria 179

Hiperventilação

acidose não respiratória 73, 75
acidose respiratória 81
relacionada à ansiedade 694

Hiperviscosidade 602t, 607, 608

Hipoadrenalismo, avaliação

abordagem clínica 365-366. *Ver também* Eixo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)-suprarrenal, avaliação

Hipoalbuminemia

ataxia de início precoce com apraxia oculomotora e 718
função no desenvolvimento da ascite 264
na síndrome nefrótica 160

Hipoaldosteronismo

hiper-reninêmico 60, 60-61
hipo-reninêmico. *Ver* Hipoaldosteronismo hiporreninêmico
síndromes de 60, 60t

Hipoaldosteronismo hiper-reninêmico 60, 60-61

Hipoaldosteronismo hipo-reninêmico 36, 57, 60-61, 60t

no diabetes melito 333

Hipobetalipoproteinemia 742t, 743-744

familiar 742t, 744

Hipobetalipoproteinemia familiar (HBLF) 742t, 744

Hipocalcemia 106-108

associada à paratireoidectomia 108, 641, 643
características clínicas 106
causas 106-108, 106q
diagnóstico diferencial 106q
hipomagnesemia e 119
investigação 108, 109f
neonatal 108, 502, 502q
tratamento 108

Hipocalcemia autossômica dominante com hipercaleiúria (ADHH) 106

Hipocalcemia 33, 53-58

alcalose não respiratória 83
causas 53-57
definição 53
efeito da proporção de aldosterona:renina 784
efeitos clínicos 53, 53q
hipomagnesemia e 119, 121
ingestão de sódio e 39. *Ver também* Depleção de potássio
investigação laboratorial 57-58
na alcalose respiratória 84
paralisia periódica 53-54
redistribuição
 in vitro 53, 53q
 in vivo 53, 53q
tratamento 58, 58t

Hipocalcemia de redistribuição. *Ver* Hipocalcemia

Hipocalcemia espúria 53

Hipocalcemia renal, sem desordem ácido-básica específica 55q, 57

Hipocapnia

como causa de ansiedade 694
efeitos sistêmicos 84

Hipocinesia 715

Hipocloridria gástrica 219, 222

Hipofisite 374

Hipofisite granulomatosa 374

Hipofisite linfocítica 374

Hipofosfatase 637-638, 638t

Hipofosfatemia 115-117

abordagem diagnóstica 116

abordagem terapêutica 117

consequências 116, 117t

crônica 712

dieta e 111

fosfatase alcalina atividade e 623

mecanismos 115-116, 116t

na cetoadicose diabética 335

na síndrome da realimentação 214

no raquitismo 503, 637. *Ver também* Síndromes de raquitismo hipofosfatêmico 112

Hipogamaglobulinemia 592-593

transitória, da infância 592

Hipogamaglobulinemia transitória da infância 592

Hipoglicemia 340-355

associada à deficiência endócrina 352

associada à doença hepática 352

associada à doença metabólica hereditária 355, 480-482

associada à ingestão deficiente de energia 354

associada à nutrição parenteral 214

associada a problemas renais 351-352

associada à septicemia 354

autoimune 351

causas 348-355. *Ver também* causas específicas na cirrose 268

clandestina 348

classificação 342, 343q

como obstáculo para alcançar controle glicêmico no diabetes 325-328

definição 341-342

desconhecimento 327, 347

efeito Somogyi 327-328

encefalopatia e 705

fictícia ou criminosa 348

fenômeno da madrugada 327-328

induzida pelo álcool 328, 353-354

induzida por exercícios 328, 347

induzida por insulina 347

correção 327

ingestão de álcool e 353-354

induzida por medicações 353

hipoglicemia autoimune 351, 351q

insulina. *Ver* induzida por insulina

sulfonilureias 321, 347-348, 353

insuficiência autônoma associada à 327

investigação 343-348, 344f

demonstração de hipoglicemia 343-345

em pacientes com diabetes melito 347-348

em pacientes sem diabetes 343

identificação da causa 345-346

mecanismos contrarregulatórios 278, 279q

medição de glicose sanguínea durante sintomas espontâneos 343

na insuficiência hepática aguda 238

neonatal 500-501, 501q

no diabetes. *Ver* Diabetes melito, hipoglicemia no

pancreatogênica não insulinoma 350

pós-prandial 354

reativa 354

relacionada ao tumor 287, 350

tumor de células das ilhotas. *Ver* Insulinomas

resposta, normal 327, 341-342

resposta em pacientes diabéticos 327

resposta neuroendócrina 327, 341-342

sintomas 342, 342q

testes de provocação 343-345

tratamento de emergência 348

tumor de células não ilhotas 287, 352

Hipoglicemia autoimune 351

Hipoglicemia do tumor das células não ilhotas (NICTH) 287, 350-351

Hipoglicemia factícia 348

Hipoglicemia hiperinsulinêmica, endógena 350

Hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI) 501

Hipoglicemia induzida pelo álcool 328, 353-354

Hipoglicemia pós-prandial 354

Hipoglicemia reativa 354

Hipoglicemia urêmica 351-352

Hipogonadismo

hipogonadotrófico. *Ver* Hipogonadismo hipogonadotrófico

homens 465-467

características clínicas 465

na hemocromatose hereditária 267, 466

primário 465

secundário 465-466

síntese hormonal defeituosa e defeitos do receptor de hormônios 466

tratamento 467

primário 440

Hipogonadismo hipogonadotrófico 422, 439, 465-466

causas adquiridas 466, 466q

causas congênitas 465-466

idiopático 466

tratamento 467

Hipolipidemia, adquirida 752

Hipomagnesemia 119-122

abordagem diagnóstica 121

abordagem terapêutica 121-122, 121q

associação ao diabetes 304

causas 119

adquirida 119, 119q

genética 119, 120t

consequências 119

hipocalemia e 119, 121

Hiponatremia 46-52

aguda. *Ver* Hiponatremia dilucional aguda

associação ao diabetes 304

cálculo do déficit de sódio 63

carga osmótica baixa 50-51

classificação 47q

crônica. *Ver* Hiponatremia dilucional crônica

definição 40, 47

encefalopatia e 705

espúria 47

fármacos psicotrópicos que causam 699

hipervolêmica 47, 47q, 52

hipovolêmica. *Ver* Hiponatremia hipovolêmica

induzida por hiperglicemia 47

estimativa da depressão de sódio 63

investigação laboratorial 51-52

na síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) 48-49, 50q

neonatal 498

perda de sal cerebral 51

síndrome das células falciformes 49-50

tratamento 52

Hiponatremia de carga osmótica baixa 50-51

Hiponatremia dilucional aguda 47-48, 47f, 51

causas 48q

investigação laboratorial 51

tratamento 52. *Ver também* Hiponatremia

Hiponatremia dilucional crônica 47, 48-50, 47f, 50f, 51

causas 48, 49q

investigação laboratorial 51-52

resposta da arginina vasopressina à infusão salina hipertônica 48, 50f

tratamento 52. *Ver também* Hiponatremia

Hiponatremia espúria 47

Hiponatremia hipervolêmica 47, 47q, 52

Hiponatremia hipo-osmolal 47

Hiponatremia hipovolêmica 47, 47q, 52

cálculo do déficit de sódio 63

Hiponatremia induzida por hiperglicemia. *Ver* Hiponatremia

Hipoparatiroidismo 106
 autoimune 106
 causas genéticas 106, 107t
 hipocalcemia neonatal 502

Hipoparatiroidismo autoimune 106

Hipopituitarismo
 doenças que desencadeiam 374
 medição do hormônio estimulante da tireoide 359. *Ver também* deficiências hormonais específicas
 ordem de progressão 361

Hipoplasia suprarrenal congênita 439, 465

Hipotálamo
 anatomia 357, 357f
 controle do apetite 205
 deficiência 374-376

Hipotensão
 hipermagnesemia e 121
 resposta da arginina vasopressina 32

Hipotermia
 bioquímica pós-morte 907-909
 no envenenamento 817

Hipótese da oxidação lipídica 762-764, 763f

Hipótese de Barker 291

Hipótese de resposta à lesão 762

Hipotireoidismo 402-406
 anormalidades lipídicas 750
 características clínicas 402-403, 402t
 causas 403-405, 404t. *Ver também* causas específicas
 como efeito adverso do tratamento com interferon 259
 congenito 402-403, 403-405
 causas 404q
 triagem neonatal 477, 888
 hiperprolactinemia e 369
 hipoglicemia e 352
 induzido por lítio 405, 699
 iodo e 405
 manifestações articulares de 658
 manifestações cutâneas e pilosas 403
 manifestações do sistema cardiovascular 402
 manifestações do sistema gastrointestinal 402
 manifestações do sistema nervoso central 402-403
 manifestações do sistema nervoso periférico 402-403, 711
 manifestações do sistema reprodutor 403, 449
 manifestações do sistema respiratório 403
 manifestações esqueléticas 403
 manifestações no sistema locomotor 403
 manifestações psiquiátricas 695, 697
 manifestações renais 403
 na infância, efeitos esqueléticos 403
 na lesão renal crônica 147, 148, 369
 na tireoidite de Hashimoto 407
 obesidade e 205
 parâmetros bioquímicos aumentados pelo 383, 383q
 parâmetros bioquímicos diminuídos pelo 383q
 pós-cirurgia 404
 pós-parto 407
 pós-radioiodo 404
 primário, interpretação dos testes de função da tireoide 393
 secundário 393, 405
 subclínico 393, 406
 terapia. *Ver* Tratamento de reposição hormonal da tireoide
 tratamento 406, 406q

Hipouricemia renal hereditária 175-176

Hipoventilação 87
 alcalose não respiratória 82
 alcalose respiratória 84

Hipovolemia
 perda de sódio renal secundária e 36
 resposta arginina vasopressina 32

Hipoxantina-guanina fosforibosil transferase 655f
 deficiência 655

Hipoxantina, bioquímica pós-morte 907t

Hipoxemia 88

hipercapnia e 89
na acidose respiratória 81
no envenenamento 811-812

Hipóxia, tecido 90-92

causas 91t
detecção 91

Hirsutismo 450-451

causas raras de 451q

Histamina 587-588, 587t

Histocitoquímica

defeitos da cadeia respiratória 671, 672f
desordens do metabolismo dos carboidratos 670

História familiar, fatores de risco de doença cardiovascular 773

Holotranscobalamina 532, 535

Homem(ns)

alterações dos hormônios sexuais na cirrose 267, 267t
desenvolvimento sexual 420-422, 421f, 461-462
disfunção sexual na lesão renal crônica 146
função reprodutora 461-471
avaliação 464-465. *Ver também* Espermatogênese; Testículos
hipogonadismo. *Ver* Hipogonadismo, masculino
puberdade
endocrinologia 422
precoce 437, 438
sinais físicos 423f, 424
tardia 428, 439

Homens XX 420-421

Homeostasia da glicose 278-287

efeitos dos contraceptivos orais 457-458
no estado alimentar e no pós-absortivo 340-341, 341f. *Ver também* Metabolismo da glicose; Insulina

Homeostasia do íon hidrogênio 66-73

em neonatos 499
excreção do íon hidrogênio. *Ver* Excreção do íon hidrogênio
função do fígado 72, 73. *Ver também* estado ácido-básico
produção de íon hidrogênio 68-70, 68t
renovação (*turnover*) do íon hidrogênio 68, 68t
tamponamento. *Ver* Tamponamento

Homeostasia do íon hidrogênio, desordens 66, 74-87

acidose. *Ver* Acidose
associada ao álcool 77
alcalose. *Ver* Alcalose
avaliação clínica 73
avaliação laboratorial 73-74
em neonatos pré-termo 499
interpretação de dados ácido-básicos 85-86, 85f
mista. *Ver* Desordens ácido-básicas mistas

Homocistinúria, desafio da piridoxina 490

Homozigoto, definição 899

Hormônio(s)

citocina vs. 585, 587t
controle do apetite 206-207
função renal envolvendo 145, 145t. *Ver também* hormônios específicos
secreção ectópica 838, 839t
definição 852
trato gastrintestinal, características do marcador tumoral 847t

Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) 357-358

amostra do seio petroso 373
deficiência 359, 361, 365, 367
hipoglicemia devido à 352
investigação 360-361, 364, 365
isolada 376

medidas plasmáticas, síndrome de Cushing 372

na depressão 695-696

no transtorno de estresse pós-traumático 696

resposta ao estresse 9, 412

secreção 357-358

ectópica 371, 783t, 838, 839t. *Ver também* Síndrome de Cushing dependente do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

teste (teste curto de estimulação com tetracosactídeo) 361, 362, 365, 380

Hormônio anti-Mülleriano (AMH) 421, 443-444, 446, 461-462

medição 446

em distúrbios de desenvolvimento sexual (DDS) 428, 430t

em mulheres inférteis 449-450

Hormônio antidiurético. *Ver* Arginina vasopressina (AVP)

Hormônio do crescimento (GH)

efeito na insulina 444

efeito no metabolismo do cálcio/osso 99

efeitos do estresse 9

insensibilidade primária (síndrome de Laron) 375

na acromegalia 370

na lesão renal crônica 145-146

na puberdade 443

tardia 439

reserva, avaliação 362-363, 366

resposta ao estresse 413

secreção 358

anormalidades nos transtornos psiquiátricos 699

avaliação 363

ectópico 839*t*

efeitos do tratamento das doenças malignas 842-843

resposta à hipoglicemia 342

Hormônio(s) da tireoide 381-382

ação nuclear 385

ações biológicas 382-383, 383*q*

alterações significativas 393-394

armazenamento 383-384, 383*f*

catabolismo 385

desiodação 385

efeito no metabolismo do cálcio/osso 99, 382

efeitos nos índices metabólicos 383, 383*q*

entrada nos tecidos 385

estrutura 382*f*

hipótese do hormônio livre 384-385

livre, medição. *Ver* como Tireoide

na anorexia nervosa 209

na lesão renal crônica 147*q*

receptores 385

regulação clássica de *feedback* 386, 386*f*

resistência 385, 393, 408-409

adenomas secretores de hormônio estimulante da tireoide *vs.* 408-409, 409*t*

resposta ao estresse 413

secreção 383-384, 383*f*

controle 386-387

efeito de radioterapia 842

síntese 382, 383-384, 383*f*

controle 386-387, 386*f*, 387*f*

iodo e 384

testes de função

total, medição 392

transferência materno-fetal 388

transportadores 384, 385

transporte no sangue 384. *Ver também* Tiroxina (T4); Tri-iodotironina (T3)

variações de referência 393-394

Hormônio estimulador do folículo (FSH) 445

em homens com cirrose 267

flutuações durante o ciclo menstrual 444-445, 444*f*

função na espermatogênese 267

medição em mulheres inférteis 449-450

secreção 445

avaliação 359-360

efeito do estrogênio 448

Hormônio estimulante da tireoide (TSH) 384, 386

alterações relacionadas à gravidez 388, 393

alterações relacionadas à idade 387

anticorpos para receptor 395, 596

deficiência 359, 367, 376

mecanismos de liberação, regulatórios 358, 387, 387*f*

medição 391

alterações significativas 393-394

interpretação de resultados 390*t*, 393

monitoramento do câncer de tireoide 868

resultados enganadores 393

variações de referência 393

no hipertireoidismo 390*t*, 397

subclínico 402

regulação de *feedback* clássica 386, 386f

resposta ao estresse 413

supressão, tratamento do câncer de tireoide 408, 408g

Hormônio estimulante de α -melanócitos, resposta ao estresse 412

Hormônio liberador de corticotrofina (CRH) 357-358

deficiência 376

função no trabalho de parto 456, 456

resposta ao estresse 412, 412f, 413

secreção ectópica 839t

testes 363

Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) 358-359, 445

em transtornos psiquiátricos 697

na puberdade 422, 443

tardia 439

teste de estímulo 464, 470

Hormônio liberador de tireotropina (TRH) 358, 386, 386f

estimulação da secreção de prolactina 449

passagem transplacentária 388

testes 363, 394

Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) 358

análogos, na doença maligna 842

na acromegalia 370

na avaliação da reserva do hormônio do crescimento 363

secreção ectópica 839t

testes 363

Hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH). *Ver* Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

Hormônio luteinizante (LH) 358-359, 445

alterações em homens com cirrose 267, 267t

defeitos do receptor 436, 434t, 438

efeito de estrogênios 448

flutuações durante ciclo menstrual 444-445, 444f

função na espermatogênese 267

medição em mulheres inférteis 449-450

na puberdade 422

pulsatilidade 445

avaliação 364

resposta ao estresse 413

secreção de testosterona e 462

secreção, avaliação

homens 359-360

mulheres 360

teste de ovulação 449

Hormônio(s) sexual(is)

alterações na cirrose 266-268

alterações no hipertireoidismo 397

fisiologia e bioquímica 267

medição, investigação de distúrbios de desenvolvimento sexual 428, 429f

mulheres. *Ver* Hormônios esteroides ovarianos

perda de, efeito na densidade óssea 629, 629q

resposta ao estresse 413. *Ver também* hormônios sexuais específicos

terapia de reposição, monitoramento 379

Hormônios esteroides

alterações relacionadas à gravidez 454

medição, investigação de distúrbios de desenvolvimento sexual 428, 429f

metabolismo 447f

ovariano. *Ver* Hormônios esteroides ovarianos

síntese. *Ver* Esteroidogênese; Hormônio(s) sexual(is). *Hormônios específicos*

Hormônios esteroides gonadais. *Ver* Hormônio(s) sexual(is)

Hormônios esteroides ovarianos 446-448

ações 448

estrutura 446, 446f

secreção ao longo do ciclo menstrual 444-445, 444f, 447

transporte e metabolismo 447-448. *Ver também* hormônios específicos

vias e enzimas biossintéticas 446-447, 447f

Hot spots 874

definição 900

Humor vítreo, bioquímica pós-morte 906-907, 907t

Hypericum perforatum, interações medicamentosas 210-212, 793, 794t

I
Ibandronato 632

Ictericia 241, 242
 acolúrica 249
 diagnóstico diferencial 249
 hepática (hepatocelular) 250
 na síndrome de Crigler-Najjar 250
 na síndrome de Gilbert 250
 nas doenças metabólicas hereditárias 482
 neonatal (fisiológica) 251, 504-505
 pós-hepática (colestática) 250
 pré-hepática 249. *Ver também* Hiperbilirrubinemia

Idade
 distribuição corporal de fluidos em relação à 29t
 efeito na excreção urinária de proteína 156
 efeito no resultado dos testes 8, 8t
 risco de doença cardiovascular e 772, 772f

Identidade de gênero 424
 desordem 424

Idiotipo 580

Idosos
 deficiência de testosterona 467
 função da tireoide 387
 hipertireoidismo 397
 secreção de renina 784

Íleo
 absorção de fluido e eletrólitos 55-56
 absorção de fosfato 111
 microflora 221

Imagem de ressonância magnética (MRI)
 avaliação da anatomia interna nos distúrbios de desenvolvimento sexual 426
 glândula hipófise (pituitária) 367
 lesão renal aguda 139

Iminoglicinúria renal familiar 174

Imipramina, monitoramento terapêutico de fármacos 803

Imitadores da incretina 322

Imobilização, como causa de hipercalemia 103t

Implantes ortopédicos, concentração de metais no sangue e 823

Impotência 468-469
 causas 468, 468q, 469q
 investigação 468-469, 469q
 na lesão renal crônica 146, 146q
 tratamento 469

Impotência erétil. *Ver* Impotência

Imprecisão, analítica 9-10, 11, 11t

Imprinting 878-879
 definição 900

Imunidade adquirida 572. *Ver também* Sistema imune adaptativo

Imunidade humoral
 imunodeficiências primárias 590-591. *Ver também* Anticorpos; Linfócitos B

Imunidade mediada por células
 imunodeficiências primárias 591. *Ver também* Linfócitos T

Imunidade, adquirida 572. *Ver também* Sistema imune adaptativo

Imunização 572

Imunodeficiência comum variável (ICV) 591

Imunodeficiências combinadas graves (SCID) 591
 ligadas ao X, terapia genética 898

Imunofenotipagem 574-577

Imunofixação 603, 604-605, 605f

Imunoglobulina(s) 573, 578-581, 601
 alterações relacionadas à idade 588-589, 588f
 domínios constantes 579
 estrutura 578, 579f
 gene da cadeia pesada 579, 580f
 monoclonal. *Ver* Proteínas monoclonais
 na infecção intrauterina 496, 496t
 policlonal 580, 601
 propriedades 581t
 síntese intratecal 681
 testes de função hepática 247
 total, quantificação 615
 troca de classe 580

Imunoglobulina A (IgA) 580
 deficiência 591

paraproteínas 603, 604t
propriedades 580, 581t

Imunoglobulina D (IgD)

paraproteínas 595t, 602-603, 604
propriedades 581t, 581

Imunoglobulina E (IgE) 581

concentração, aumento 594
específicas 594
medição 616
investigação de alergia 594, 594t, 595t
propriedades 581t

Imunoglobulina G (IgG) 580, 580f

eliminação 155t
específica para antígeno, quantificação 615
estudos de seletividade proteica urinária 160
líquido cefalorraquidiano 680, 680f, 680t
banda oligoclonal 681, 682f, 686-687, 688
na hepatite autoimune 261
neonatos 588-589, 588f
paraproteínas 604t, 605f
propriedades 580, 581t
subclasses 580
medição 615

testes de função hepática 247

Imunoglobulina M (IgM) 580, 580f

na infecção intrauterina 496, 496t
paraproteínas 603, 604t, 608
propriedades 581t
síndrome da hiper-IgM ligada ao X 591
testes de função hepática 247

Incidentaloma suprarrenal 784, 786

avaliação 377

Indicadores de desempenho, medicina laboratorial 25-26, 25t

Indicadores de qualidade 25-26, 25t

Indicadores de qualidade clínica, medicina laboratorial 25-26, 25t

Índice de massa corporal (IMC) 195, 195t, 203-204

relação com risco de diabetes tipo 2 291, 292f

Índice de risco de doenças malignas (RMI), câncer de ovário 866, 865t

Índice de risco de Reynolds 772

Índice glicêmico (IG), risco de doença cardiovascular e 777

Índice terapêutico 792

Indocianina verde, testes de eliminação 248

Infância, hipogamaglobulinemia transitória da 592

Infarto do miocárdio 759, 760f

definição 760, 760q, 765

elevação não ST. *Ver* Infarto do miocárdio com elevação não ST (NSTEMI)

elevação ST. *Ver* Infarto do miocárdio com elevação ST (STEMI); *Ver também* Lesão do miocárdio, aguda

em pacientes diabéticos 302-304, 337

função do laboratório 760

Infarto do miocárdio com elevação não ST (IMCSST) 759, 765

tratamento 765

Infarto do miocárdio com elevação ST (IMCSST) 759, 760f, 765

tratamento 765

Infecção(ões) 610-611

associada à anemia hemolítica 537q, 539

como causa de pancreatite aguda 233t

deficiência imune e 589, 590q, 589t

diagnóstico e monitoramento 611

formação de cálculo renal 179

intrauterina 495-496, 496t

na lesão renal aguda 141

problemas de resistência na deficiência energética crônica 203

recorrente, investigação 614t

risco de doença cardiovascular e 777

secundária à supressão imune 612q. *Ver também* Infecções bacterianas

sistema nervoso central

aguda 686

crônica 686-687

Infecção intrauterina 495-496, 496t

Infecção pelo HIV 592

Infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) 256t

diagnóstico 259-259, 258t, 259f

Infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) 256t

diagnóstico 258t, 259

Infecção pelo vírus da hepatite D (HDV) 256t

Infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) 256t

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) 592

Infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), diagnóstico 511-512

Infecção por *Helicobacter pylori* 217

diagnóstico 219

Infecções bacterianas 610-611, 610t

anormalidades morfológicas dos leucócitos 515, 516f. *Ver também* Infecção (s)

anormalidades nos testes de função hepática 269

diagnóstico e monitoramento 611

pacientes asplênicos 593

pacientes com células falciformes 568

Infertilidade

definição 449

homens. *Ver* Infertilidade masculina

mulheres. *Ver* Infertilidade feminina

Infertilidade feminina 449-450

investigação 449

na lesão renal crônica 147

Infertilidade masculina

na lesão renal crônica 146-147

técnicas de reprodução assistida 467

Infestação de vermes, anemia por deficiência de ferro 530-531

Inflamação

bioquímica pós-morte 909

estágios 584

estimuladores 584

estresse e 414-417

marcadores no líquido cefalorraquidiano 684-685

microalbuminúria como fator de risco 167

risco de doença cardiovascular e 777

Inflamação intestinal, testes fecais 229-231

Infusão de arginina, avaliação da reserva de hormônio do crescimento 363

Infusão hipertônica de salina 43, 64

avaliação da função da hipófise posterior 364

hiponatremia

aguda dilucional 52

crônica dilucional 48, 50f, 52

preparo pré-infusão 64, 64t

protocolo de infusão 64, 64t

Infusão salina, hipertônica. *Ver* Infusão salina hipertônica

Infusão subcutânea contínua de insulina (ICSI) 317, 317t

Ingestão de nutrientes de referência (IDR), definição 183t

Ingestão de nutrientes de referência mínima (LRNI), definição 183t

Ingestão de sal 31. *Ver também* Sódio, ingestão alimentar

Ingestão diária recomendada (IDR), definição 183t

Inibidor da lipase de lipoproteína familiar 745

Inibidor de C1 esterase 583t

deficiência 592

Inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), risco de doença cardiovascular e 774

Inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP-1), testes sorológicos para fibrose hepática 248

Inibidores da 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase. *Ver* Tratamento com estatina

Inibidores da alfa-glicosidase 324

Inibidores da bomba de prótons (IBPs), hipomagnesemia e 119

Inibidores da dipeptidil peptidase IV (DDP-4) 324

efeitos adversos 324

hipoglicemia 324, 348

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)

controle da sede patológica 42

risco de hipercalemia 60

tratamento da proteinúria

microalbuminúria 166

na lesão renal crônica 157

nefropatia membranosa 159

tratamento do diabetes

doença renal 330

risco cardiovascular 314

Inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) 469

Inibidores da HMG-CoA redutase. *Ver* Tratamento com estatina

Inibidores da monoamina oxidase 692

- dose excessiva [828](#)
- Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos (ITRNNs), monitoramento terapêutico de fármacos [805](#)
- Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos (ITRNs), monitoramento terapêutico de fármacos [805](#)
- Inibidores de calcineurina [151](#)
- Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs)
 - monitoramento terapêutico de fármacos [803](#)
 - overdose [828](#)
- Inibina A [429-430](#), [445](#)
 - características de marcador tumoral [847t](#)
- Inibina B [422](#), [429-430](#), [445](#)
 - características de marcador tumoral [847t](#)
- Inibina(s) [445-446](#)
 - como marcador tumoral [847t](#), [864](#), [868](#)
 - medição, em distúrbios de desenvolvimento sexual (DDS) [429-430](#)
- Injeção intracitoplasmática de esperma (ICSI) [467](#)
- Insuficiência autônoma associada à hipoglicemia (IAAH) [327](#)
- Insuficiência cardíaca [770-771](#)
 - congestiva [38](#), [770](#)
 - na crise tireoidiana [396](#)
 - peptídeos natriuréticos como biomarcadores. *Ver* Peptídeos natriuréticos (NPs)
 - prevalência [770](#)
- Insuficiência cardiorrespiratória, encefalopatia e [705](#)
- Insuficiência hepática
 - aguda. *Ver* Insuficiência hepática aguda (ALF)
 - encefalopatia e [263](#), [704](#), [704t](#)
- Insuficiência hepática aguda (ALF) [257](#)
 - avaliação do prognóstico [253](#)
 - características laboratoriais [257](#)
 - metabolismo dos aminoácidos [239](#)
 - metabolismo dos carboidratos [238](#)
 - monitoramento [250](#)
 - na gravidez [268](#)
 - progressão para hepatite viral [256-257](#)
 - transplante de fígado [257](#)
- Insuficiência hepática fulminante (FHF) [257](#), [272t](#)
 - encefalopatia e [704](#)
 - hipoglicemia e [352](#)
- Insuficiência ovariana
 - na síndrome de Turner [440](#)
 - primária, como causa de amenorreia [449](#)
- Insuficiência renal
 - aguda. *Ver* Lesão renal aguda
 - crônica. *Ver* Doença renal crônica
 - encefalopatia e [704](#)
 - estabelecida, no diabetes melito [330](#)
 - hipoglicemia associada à [351-352](#)
 - na porfíria aguda [550](#)
 - neuropatia periférica e [711](#)
 - poliúria [40](#)
- Insuficiência renal aguda. *Ver* Lesão renal aguda
- Insuficiência renal estabelecida (IRE), no diabetes melito [330](#)
- Insuficiência renal funcional (IRF). *Ver* Síndrome hepatorenal (SRH)
- Insuficiência respiratória [89](#)
 - encefalopatia e [705](#)
 - tratamento [91-92](#)
- Insuficiência suprarrenal, primária. *Ver* Doença de Addison
- Insulina [238](#), [283-286](#)
 - ações [285-286](#), [285t](#), [340](#)
 - ações anti-hiperglicêmicas [280f](#)
 - administração exógena, bioquímica forense [904](#), [904q](#)
 - anticorpos [301](#)
 - investigação de hipoglicemia [346](#)
 - na hipoglicemia autoimune [351](#), [351q](#)
 - biossíntese [283-284](#)
 - anormalidades [284](#), [285t](#)
 - concentração plasmática [284](#)
 - investigação de hipoglicemia [344f](#), [345-346](#)
 - controle do apetite [206](#)
 - deficiência
 - desenvolvimento da cetoacidose diabética [333](#), [334f](#)
 - no diabetes melito tipo 1 [289](#)
 - no diabetes melito tipo 2 [291-293](#). *Ver também* Diabetes melito

efeito da distribuição do potássio 33

efeito da ingestão alimentar 9

em pacientes obesos 8

farmacocinética 284

internalização 286

na insuficiência hepática 238

necessidade na gravidez 338, 456

receptor. *Ver* Receptor de insulina

resistência. *Ver* Resistência à insulina

resposta do GLUT4 281

secreção 284

anormalidades 284, 290, 291-292

efeitos da menopausa 458

na desnutrição proteico-energética 203

pós-prandial 340-341

sistema de segundo mensageiro 286

terapia. *Ver* Insulinoterapia

teste de tolerância. *Ver* Teste de estresse à insulina (IST)

tratamento da hipercalemia 61

Insulina de ação intermediária 316

Insulina regular 316

Insulinomas 231, 349-350

características clínicas 349

diagnóstico 349

localização 349

tratamento 349-350

Insulinoterapia 315-319

administração 318-319

análogos da insulina 316

análogos da insulina de ação prolongada 316

análogos da insulina pré-misturados 316

diabetes gestacional 297

diabetes tipo 1 316-319

intensivo 325

diabetes tipo 2 319, 324

efeito do exercício 311

efeito na concentração sanguínea de glicose, fatores que afetam 326t

estado hiperglicêmico hiperosmolar 336-337

hipoglicemia associada a. *Ver* Hipoglicemia, induzida por insulina

hospital setting 337

infusão de insulina subcutânea contínua 316, 317t

insulina de ação intermediária 316

insulina regular 316

regimes 318-319, 317t

taxa de infusão variável (*sliding scales*) 335

tratamento da cetoacidose diabética 335

Interações medicamentosas 793, 794t

estatinas 669, 756

Interações, medicamentosas. *Ver* Interações medicamentosas

Interferência 12

Interferons 586t

Interleucina -1 (IL-1) 586t

resposta ao estresse 414

Interleucina (IL) 586t

Interleucina-6 (IL-6) 586t

resposta ao estresse 414, 416

Intersexo 424. *Ver também* Desordens de desenvolvimento sexual (DDS)

Intervalo aniônico 74

no envenenamento 902t

Intervalo de referência associado à saúde 14

Intervalo iônico forte (SIG) 86

Intervalo osmolal

cálculo 63

no envenenamento 902t

síndrome da prostatectomia transuretral 47

Intervalos de referência 14

desvantagens 15

Intestino

curto 215. *Ver também* Trato gastrointestinal

Intestino curto

microflora normal 221. *Ver também* Duodeno; Íleo; Jejun

Intestino grosso. *Ver* Colo do intestino

Intestino. *Ver* Trato gastrointestinal

Intolerância à glicose

condições raras associadas à [300](#), [300t](#). *Ver também* Diabetes melito

gestacional [455](#)

na cirrose [268](#), [301](#)

nas doenças malignas [842](#)

Intoxicação, doença metabólica hereditária

apresentação [473-474](#)

Intoxicação por ácido hidrofúrico, antídoto [818t](#)

Íntron [872](#)

definição [900](#)

Iodo

deficiência [384](#), [405](#)

como causa de hipotireoidismo [405](#)

excesso, efeitos [384](#)

hipertireoidismo [398t](#), [401](#)

hipotireoidismo [405](#)

síntese do hormônio tireoidiano e [384](#)

Iodo, incorporação na tireoglobulina [383](#), [383f](#)

Iodotironina desiodinases [385](#), [386f](#)

deficiência no hipotireoidismo congênito [404-405](#)

Íon(s) hidrogênio

atividade [65-66](#)

concentração [65](#), [66](#)

medição [73](#)

relação com PCO_2 , [85](#), [85f](#)

definição [66](#)

em neonatos [499](#)

excreção. *Ver* Excreção do íon hidrogênio

papel fisiológico [65-66](#)

geração [129](#)

produção [68-70](#), [68t](#)

renovação (*turnover*) [68](#), [68t](#)

secreção dentro da luz tubular, mecanismos [171](#), [171f](#)

Ipeca, xarope de [817](#)

Isoenzima mitocondrial da aspartato aminotransferase (mAST) [245](#)

Isoleucina, metabolismo [480f](#)

Isoniazida, monitoramento terapêutico de fármacos [805](#)

Isquemia miocárdica [759](#), [765](#). *Ver também* Lesão do miocárdio, aguda

J

Jejuno

absorção de fluidos e eletrólitos [55-56](#)

absorção de fosfato [111](#)

K

Kava (*Piper methysticum*) [210-212](#)

Kernicterus [250](#), [251](#), [504](#)

Kispeptina / Kisseptina [422](#)

Klotho [144](#)

Kwashiorkor [203](#)

L

Lactase [224](#), [225](#)

deficiência [225](#)

Lactato

bioquímica pós-morte [907t](#), [908](#)

concentração plasmática normal [77](#)

líquido cerebrospinal. *Ver* Líquido cefalorraquidiano

medição sanguínea

na disfunção da cadeia respiratória [671](#)

nas doenças metabólicas hereditárias [484-485](#)

no envenenamento [902t](#)

metabolismo [68-69](#), [68t](#), [77](#), [283](#)

Lactato de sódio [37t](#)

Lactato desidrogenase (LDH) [671](#)

características de marcador tumoral [846t](#)

no líquido cefalorraquidiano [684](#)

Lactogênio placentário humano, secreção ectópica [839t](#)
Lactose [224](#)
Lâmina densa [154](#), [154f](#)
Lâmina elástica [762](#), [762f](#)
Lâmina rara externa [154](#), [154f](#)
Lâmina rara interna [154](#), [154f](#)
Laparoscopia, avaliação da anatomia interna em distúrbios de desenvolvimento sexual [426](#)
Lasofoxifeno [632](#)
LDL. *Ver* Lipoproteína de baixa densidade (LDL)
Lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) [727](#), [728](#), [734](#), [735](#)
 deficiência
 familiar [735](#), [742t](#), [749](#)
 parcial [735](#), [742t](#), [749](#)
 na aterosclerose [735](#)
 na síndrome nefrótica [161](#)
Lecitina ligante de manose (MBL) [582](#)
Lecitina, produção pulmonar fetal [453-454](#)
Lei de Landsteiner [521](#)
Leite materno
 conteúdo de cálcio [95](#)
 conteúdo de fosfato [110](#)
 conteúdo de magnésio [119](#)
Leite, mama. *Ver* Leite materno
Leprechaunismo [286](#), [301](#)
Leptina [206-207](#)
 deficiência [204](#), [206-207](#)
 efeito no metabolismo ósseo [99](#)
Lesão do miocárdio, aguda [765-770](#)
Lesão fibrogordurosa, aterosclerose [764](#), [764f](#)
Lesão renal aguda (LRA) [137-142](#)
 características clínicas [137t](#)
 características metabólicas [137t](#)
 causas [137-138](#), [138q](#)
 classificação [137-138](#)
 consequências metabólicas [141-142](#)
 acidose [78-79](#), [141](#)
 hipercalcemia [103t](#), [141](#)
 hipocalcemia [141](#)
 diagnóstico diferencial [266](#), [266t](#)
 doença renal crônica vs. [137](#)
 equilíbrio ácido-básico [141](#)
 equilíbrio líquido e eletrolítico [141](#)
 hipertensão na [782](#)
 intrínseca [138q](#), [139-140](#)
 diagnóstico [139](#), [139t](#)
 na cirrose [265-266](#)
 no conjunto da doença renal crônica [140](#), [140q](#)
 nutrição e [141](#)
 pós-renal (obstrutiva) [138q](#), [140](#)
 pré-renal [138-139](#), [138q](#)
 diagnóstico [138-139](#), [139t](#)
 tratamento [139](#)
 relacionada ao envenenamento [817](#)
 síndrome hepatorenal. *Ver* Síndrome hepatorenal (HRS)
 tratamento [141-142](#)
 geral [141](#)
 tratamento com reposição renal [142](#)
Lesão renal aguda intrínseca. *Ver* Lesão renal aguda (LRA)
Lesão renal aguda obstrutiva [138q](#), [140](#)
Lesão renal aguda pós-renal [138q](#), [140](#)
Lesão renal aguda pré-renal. *Ver* Lesão renal aguda (AKI)
Leucemia [601](#)
 aguda [516](#), [516f](#)
 mielomonocítica, perda renal de potássio [57](#)
 crônica [516-517](#)
 linfocítica [517f](#), [604t](#), [608-609](#)
 mieloide [516](#), [517f](#)
Leucemia linfocítica crônica (LLC) [516-517](#), [517f](#), [604t](#), [608-609](#)
Leucemia linfoide crônica [517](#)
Leucemia mieloide aguda (AML) [516f](#)
Leucemia mieloide crônica [516](#), [517f](#)
Leucemia mielomonocítica aguda, perda renal de potássio [57](#)

- Leucócitos (WBCs) 526, 574-578, 576f
 - cilindros urinários 132. *Ver também* tipos específicos
 - contagem 509, 509t, 574, 575t, 616
 - aumentada 515
 - baixa 515
 - diferencial 509-510, 510f, 575t
 - estresse e 415
 - função 515
 - morfologia 515, 515f, 576f
 - anormal 513f, 515, 516f
 - na hipercalemia de redistribuição 59
 - na hipocalemia de redistribuição 53
 - no líquido cefalorraquidiano 678, 679
- Leucócitos. *Ver* Leucócitos (WBCs)
- Leucocitose 515
 - líquido cefalorraquidiano 679
- Leucopenia 515
- Leucotrienos 725, 725f
- 17,20-Liase 446-447
- Liberação de oxigênio
 - tecidos 90, 91, 92f
 - medição 90-91. *Ver também* Oxigenação tecidual
- Ligantes de fosfato baseados no cálcio 115, 149-150
- Lignina 194
- Limites de ação 17
- Limites de referência 14
 - comparação de resultados observados e 15
- Linfadenopatia 574
- Linfócitos 575t, 578
 - aumento 515
 - B. *Ver* Contagem de linfócitos B
 - características morfológicas 515f
 - ensaios funcionais 615-616
 - T. *Ver* Linfócitos T
 - variações de referência 509t, 575t
- Linfócitos B 575t, 578, 601-607
 - apresentação de antígeno 582
 - clonagem 573
 - deficiência
 - imunodeficiências primárias 590-591
 - infecções associadas 589, 589t
 - receptores de antígenos. *Ver* Imunoglobulina(s)
- Linfócitos T 575t, 578
 - clonagem 573
 - deficiência
 - imunodeficiências primárias 591
 - infecção associada 589, 589t
 - receptor de antígeno. *Ver* Receptor de célula T (TCR)
- Linfocitose 515
- Linfoma 601, 608-609
 - não Hodgkin 518, 604t, 608
- Linfoma folicular 518, 518f
- Linfonodos 574
- Linkage 876, 876f
 - definição 900
- Lipase(s) 228, 735-737
 - ácido lisossômico 736
 - lipoproteína. *Ver* Lipoproteína lipase
 - pancreática 220-222, 228
 - pancreatite aguda 233. *Ver também* lipases específicas
 - testes de função pancreática 220-222
- Lipase ácida lisossômica (LAL) 736
- Lipase de triglicerídeos do tecido adiposo (ATGL) 732
- Lipase endotelial (LE) 735-736
- Lipase hepática (LH) 735
 - deficiência 742t, 749
- Lipase pancreática (LP) 735, 736
- Lipase sensível ao hormônio (LHS) 732, 736
- Lípido(s) 722-726
 - classes principais 722t
 - função 722t
 - investigação 752-754. *Ver também* Dislipidemia. *desordens específicas*

nuclear 726
plasmáticos

alterações relacionadas à gravidez 455
risco de doença cardiovascular e 773-774

rafts 722-723. *Ver também* lipídeos específicos; *desordens específicas*

Lipídeos nucleares 726

Lipodistrofia 301

Lipofuscinose ceróide neuronal 719

Lipólise

efeitos da hipoglicemia 346, 346f
no tecido adiposo 732

Lipoproteína de alta densidade (HDL) 726-727

aterosclerose 734

características 727t

metabolismo 733-734, 734f

desordens 742t, 748-749, 748q

função no transporte reverso do colesterol 734f, 734

montagem 733, 734f

na doença de Tangier 714

na gravidez 455

na síndrome nefrótica 161, 161t

no diabetes tipo 2 295

subclasses 727, 727t

Lipoproteína de baixa densidade (LDL) 726-727

características 727t

metabolismo 733

na gravidez 455

na síndrome nefrótica 161, 161t

oxidação, na aterogênese 762-764, 763f

receptor. *Ver* Receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR)

Lipoproteína de densidade intermediária (IDL) 726-727, 727t, 733

Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) 723, 726-727

características 727t

metabolismo 731, 732-733

na síndrome nefrótica 161, 161t

no diabetes tipo 2 295

Lipoproteína lipase 732, 735

deficiência 745

inibidor, familiar 745

Lipoproteína X 727, 751

Lipoproteína(a) 726t, 727, 729

medição, investigação de distúrbios lipídicos 753

Lipoproteína(s) 722, 726-727

alta densidade. *Ver* Lipoproteína de alta densidade (HDL)

alterações relacionadas à gravidez 455

baixa densidade. *Ver* Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

classes 726-727, 727t

classificação 741-743, 742t. *Ver também* desordens específicas

densidade intermediária 726-727, 727t, 733

densidade muito baixa. *Ver* Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)

desordens

estrutura 726-727, 726f

metabolismo. *Ver* Metabolismo de lipoproteínas

montagem 731-732, 731f, 733, 734f

na síndrome nefrótica 161, 161t

plasma, risco de doença cardiovascular e 773-774

técnicas de separação 753-754

Lipoproteínas contendo apolipoproteína B 729

montagem 722-723, 731-732

Lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TGRLs) 734

Lipossomos, na terapia genética 898

Lipotoxicidade 295-296

Líquido cefalorraquidiano (CSF) 677-689

amostragem e pressão 678

aparência 678

células 678-679

cisterna 678

composição 678

deteção 684

enzimas 684

ferritina 683-684

fisiologia 678

fluxo obstruído 687
fluxo reduzido 680-681
avaliação 681
formação 678
glicose 679
investigação 678-686
bioquímica, nas desordens do sistema nervoso central 686-688
não bioquímica 685-686, 685*q*

lactato 679
na acidose láctica congênita 474
na disfunção da cadeia respiratória 671, 679
na meningite 686

marcadores de inflamação 684-685
na demência 687-688, 707
na hemorragia intracraniana 687
na meningite 686
nas doenças desmielinizantes 688
nas doenças malignas 687
nas doenças metabólicas hereditárias 687
nas infecções agudas do SNC 686
nas infecções crônicas do SNC 686-687

otorreia 683
pigmentos heme 678, 683-684
proteínas 679-682, 680*t*, 688-689
alterações relacionadas à idade 680, 680*t*
concentrações aumentadas, causas 680
derivada do plasma 679-680, 680*f*
específica do cérebro 680*f*, 682-683
índice proteico 681
na avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica e redução do fluxo 681
na meningite 686

rinorreia 683, 683*f*
ventricular 678

Líquido extracelular (LEC) 28-29, 29*t*
cálculo de redução de volume 36, 63
expansão, acidose dilucional 78
potássio 29*t*, 33-34
sódio 29-31, 29*t*, 129

Líquido extrarrenal 35, 35*t*

Líquido sinovial 651-652
exame 660
medição de potássio, pós-morte 906-908

Liraglutida 322, 324

Lisipiridinolina 625, 625*f*

Lisina
alimentação 185
estrutura 172*f*
metabolismo 70

Lisina vasopressina 43

Lisossomos, triagem enzimática 486

Lisozima
com marcador de função tubular 164
eliminação 155*t*

Lítio
complicações metabólicas 699
hipercalcemia 103*t*
hipotireoidismo 405, 699
diabetes insípido nefrogênico e 42, 43
envenenamento 815*t*, 828-829
monitoramento terapêutico de fármacos 792-793, 803

Livros eletrônicos 24

Lóbulo, hepático 236-237, 237*f*

Locus coeruleus, na resposta ao estresse 411-412, 413

Locus, definição 900

Lofepamina

dose excessiva 828
monitoramento terapêutico de fármacos 803

“Loucura mixedematosa” 695

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) 600, 654*t*
investigação 600, 600*t*, 660

M
Má absorção 223-229
 após cirurgia bariátrica 208
 características clínicas 223-224, 223t
 carboidratos 225
 gordura 228-229
 investigação 225
 investigação laboratorial 224t
 proteínas 227
 vitamina B₁₂ 534
Má absorção da glicose-galactose 225
Má digestão 223-229
 características clínicas 232-233
Má nutrição 202-203
 avaliação
 proteínas secretoras hepáticas 197
 resposta imune 197
 em adultos 202, 203
 em crianças 202, 203
 hipofosfatemia 115
 proteico-energética. *Ver* Desnutrição proteico-energética (PEM)
 suporte nutricional, em indivíduos de alto risco 213q
Macroamilasemia 220-222
Macroglobulinemia de Waldenström 604t, 608, 608t, 711
Macroprolactina 446
Macroprolactinemia 370, 446
Macroprolactinoma 367-369
 avaliação da função hipofisária remanescente 369
 tratamento 369
Mácula densa 29-30, 127
Maculopatia, diabética 332
Magnésio
 absorção intestinal 117, 119
 avaliação 119-121, 123
 composição dos fluidos corporais 29t
 conteúdo corporal e distribuição 117, 118t
 excreção urinária 117, 119
 homeostasia 119, 119f
 ingestão alimentar 117
 inibição da formação do cálculo de cálcio 179
 intoxicação, bioquímica forense 904-905, 904q
 medição 119
 metabolismo 117-122
 na lesão renal crônica 145
 perda renal de potássio 57. *Ver também* Hipomagnesemia
 reabsorção tubular renal 117-119
 suplementação 121, 121q
 teste de retenção 119, 124
Magnésio urinário fracionado (FE_{Mg}), estimativa 119
Magnésio, concentração plasmática 117, 118t, 905
 diferença crítica 16t
 medição, abordagem diagnóstica para hipomagnesemia 121
 metas analíticas 11t
 na lesão renal crônica 145
 no envenenamento 905
 variação biológica 11t
 variações analíticas 11t
Malária 514
 anemia hemolítica 539
 sangue 514, 514f
Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) 196
Maltase 224
Maltose 224
Maltotriose 224
Manchas de Bitot 187
Manejo, da doença 3-4. *Ver também* doenças específicas
Manganês 193
 avaliação baseada em dados laboratoriais 201
 deficiência 193, 201
 fontes alimentares 193
 toxicidade 193, 201
Manobras 89

Marasmo [203](#)
Marcadores de proteína de baixo peso molecular, lesão tubular renal [164](#), [164t](#)
Marcadores de proteínas de alto peso molecular, lesão tubular renal [162-164](#)
Marcadores imunológicos, função renal [131](#)
Marcadores polimórficos, análise de linkage [885](#), [886f](#)
Marcadores tumorais [845-870](#)
 avaliação da utilidade clínica do [845-850](#)
 características [846t](#), [847t](#)
 definição [845](#)
 escolha do teste [850](#)
 motivos para solicitar [849t](#), [850](#)
 necessidade analíticas [851](#)
 pontos-chave para o uso e [869q](#)
 relatos de resultados [852](#), [859f](#)
 requisitos pré-analíticos [850](#)
 resultados errôneos, causas [851](#), [852q](#)
 tratamento de cânceres específicos [852-869](#)
 câncer colorretal [855-857](#)
 câncer de mama [853-854](#)
 câncer de ovário [864-866](#)
 câncer de próstata [866-868](#)
 câncer de pulmão [862-863](#), [863t](#)
 câncer de tireoide. *Ver* Câncer de tireoide
 câncer de vesícula biliar [852](#)
 câncer do colo do útero [854](#)
 câncer gástrico [857](#)
 câncer pancreático [866](#)
 câncer testicular [868](#)
 cânceres de origem primária desconhecida [869](#)
 carcinoma hepatocelular [268](#), [861-862](#)
 melanoma [863](#)
 neoplasia trofoblástica gestacional [860-861](#)
 tumores de células germinativas [858-860](#)
 tumores do estroma gastrointestinal [857-858](#)
 tumores neonatais e pediátricos [863-864](#)
Massa corporal, efeito no resultado dos testes [8](#)
Massa muscular
 avaliação
 laboratorial [198](#)
 testes funcionais [196](#)
 concentração plasmática de creatinina e [134](#)
Maturação por afinidade [573](#)
MDRD (Modificação de Dieta na Doença Renal) [12](#), [135](#)
Mediadores inflamatórios [584](#), [584t](#)
MedicAlert Foundation [551](#)
Medição antropométrica, estado nutricional [195-196](#)
Medição da circunferência [196](#)
Medição da dobra cutânea do tríceps (TSF) [196](#)
Medição da filtração glomerular com DTPA (ácido dietilenetriaminepenta-acético), radiomarcado [136-137](#)
Medição da filtração glomerular com EDTA (ácido etileno-diamina-tetra-acético), radiomarcado [136-137](#)
Medição de hormônios livres
 considerações [391](#)
 hormônios tireoidianos. *Ver* Hormônio(s) da tireoide
Medição do dímero D [519-520](#), [520t](#), [769-770](#)
Medição do fluxo, metabolismo de ácidos graxos [675](#)
Medicina laboratorial, aspectos da qualidade [22-27](#)
 avaliação/auditoria de serviços [24](#), [25q](#), [24f](#)
 demanda de tratamento [26](#)
 equipe [23](#)
 garantia de qualidade. *Ver* Garantia de qualidade
 indicadores de qualidade clínica [25-26](#), [25t](#)
 instalações e ambiente [23](#)
 padrão de qualidade [22-24](#)
 regulação dos laboratórios [23](#), [23q](#)
 sistemas de informação [23-24](#)
 sistemas de tratamento da qualidade [23](#)
Medicines and Healthcare Regulatory Authority (MHRA), regulação para transfusão sanguínea [525](#)
Medula óssea [574](#)
 aspiração, investigação de deficiência de ferro [531](#)
 como fonte de células-tronco [613t](#)
 infiltração maligna [535](#), [840t](#)
Medula suprarrenal, resposta ao estresse [413](#)

Megalina 155
Megestrol acetato 842
Meglitinidas 321
 efeitos adversos 321
 hipoglicemia 347-348
Meiose 876
 definição 900
Melanocortinas 205
Melanoma, marcadores tumorais 863
MELAS (miopatia, encefalopatia, acidose láctica e acidente vascular encefálico) 673
Melhora, definição 900
Membrana basal glomerular (MBG), anticorpos para 598, 598t, 599f
Membrana glomerular 154, 154f
Membranas celulares, colesterol e 722-723
Menaquinona 188, 188f
Menarca 424, 443
 prematura isolada 438
Mendel, Gregor 871-872
Menina 101, 835
Meningite, investigação no Líquido cefalorraquidiano 685, 685t, 686
Menopausa
 efeitos metabólicos 458. *Ver também* Mulheres pós-menopausa
Menorragia, no hipotireoidismo 403
Mensageiros hipotalâmicos, controle do apetite 205-206
Menstruação, início da. *Ver* Menarca
Mercúrio, lesão tubular 162
MERRF (mioclono, epilepsia com fibras vermelhas rasgadas) 673
Mesilato de ruboxistaurina 303
Metabolismo da bilirrubina 241-243, 241f, 242f
 desordens
 hereditárias, apresentando-se na infância 505. *Ver também* Hiperbilirrubinemia neonatos 504
Metabolismo da glicose
 cérebro 279-280, 341, 679, 705
 completo 69
 desordens do
 encefalopatia e 705. *Ver também desordens específicas*
 função hepática 238
 incompleto 68-69
 normal 279-283. *Ver também* Gliconeogênese
 vias metabólicas intracelulares 282-283, 282f
Metabolismo da glutatona, eritrócitos 528, 529f
 defeitos enzimáticos 538-539, 542
Metabolismo da purina 654-655, 655f
Metabolismo de lipoproteínas 731-734, 731f
 enzimas envolvidas no 735-737
 lipólise no tecido adiposo 732
 proteínas de transferência envolvidas no 737
 receptores envolvidos no 737-740
 transporte de colesterol hepático 733
 via endógena 732-733
 via exógena 732
Metabolismo de proteínas
 efeitos do álcool 262
 hepático 239
 na lesão renal crônica 145
 resposta ao estresse 413
Metabolismo do cálcio 93-109
 avaliação bioquímica 99-100
 em neonatos. *Ver* Neonatos
 na lesão renal crônica 145
 osso 94f, 95
 regulação 95-99
 rins 94-95, 94f
 trato gastrointestinal 94, 94f
Metabolismo do fosfato 109-117
 controle, tratamento da hiperfosfatemia 641
 em neonatos. *Ver* Neonatos
 na lesão renal crônica 145
 renal, desordens 112-113
Metabolismo dos aminoácidos 70
 desordens. *Ver* Desordens dos aminoácidos

hepático 239, 239f
Metabolismo dos carboidratos
 desordens do 670
 dor muscular e 666-667. *Ver também desordens específicas*
 em neonatos 499-501, 500f
 função hepática 238
 investigação 671
 na lesão renal crônica 149, 149q
 nas doenças malignas 842
Metabolismo dos lipídeos
 efeitos da menopausa 458
 efeitos do tratamento de reposição hormonal 458
 efeitos dos contraceptivos hormonais 457
 hepático 238-239
 na lesão renal crônica 149, 750-751
 nas doenças malignas 842
 resposta ao estresse 413, 415
Metabolismo dos nucleotídeos, desordens 539
Metabólitos tóxicos, nas doenças metabólicas hereditárias
 bloqueio do local de ação 493
 estratégias de redução 492-493
 estratégias de remoção 493-494
Metadona
 abstinência, em neonatos 496
 abuso de 825t
 monitoramento terapêutico de fármacos 808
Metadrenalias, medição, diagnóstico de feocromocitoma 785-786, 785t
 fatores que afetam resultados 785-786, 785t
Metáfise 617
Metais pesados
 antídotos 818t
 envenenamento 822-823
 lesão tubular 162
Metaloproteinases 248
Metaloproteinases da matriz (MMPs) 764
Metanol 704, 824
 antídoto 818t, 824
 envenenamento 704, 815t, 824, 825f
Metástases osteolíticas, hipercalemia e 102-103
Metemalbumina 536, 537f, 541
Metemoglobina 811-817
Metemoglobinemia 813t, 829-830
 tratamento 818t, 830
Metformina 319-320
 contraindicações 319, 320t
 efeitos adversos 320
 acidose láctica 78, 319-320
 deficiência de vitamina B₁₂ 534
 hipoglicemia, risco de 348
 mecanismo de ação 319
5-Metil tetra-hidrofolato 532, 533f
Metilamfetamina 825
Metilcelulose 207
Metilcobalamina 532, 534f
Metionina, metabolismo 70
Metirapona 359, 696
Métodos de ultrafiltração, medição de hormônios livres da tireoide 391
Metotrexato, monitoramento terapêutico de fármacos 806
Mialgia 666-667
 induzida por estatina 669
Miastenia grave 397
Micofenolato mofetil 613t, 792
Microalbuminúria 153, 156
 como marcador de risco 165-167
 condições não renais associadas à 167, 168q. *Ver também* Proteinúria
 definição 165
 no diabetes 329-330
Microarray 883-884
Microflora intestinal 222, 573
 α_1 -Microglobulina
 como marcador de lesão tubular 164, 163t
 excreção urinária 161t

reabsorção tubular 155
 β_2 -Microglobulina 606-648, 847t
 como marcador de lesão tubular 164, 163t
 excreção urinária 161, 161t
 líquido cefalorraquidiano 684
 plasma 136
Micronutrientes 186
 nutrição parenteral 214. *Ver também* Elementos traço; Vitamina(s)
Microprolactinoma 367-369
Microsatélites 886, 886f
 definição 900
Mielinólise extrapontina 52
Mielinólise pontina 52
Mielinose pontina central (CPM) 52, 706
Mielodisplasia (MDS) 517, 518f, 535
Mielofibrose 517, 517f
Mieloma 518, 604t, 607, 607t, 710
Mieloma múltiplo 518, 604t, 607, 607t, 710
Miopatia hepática 707
Mifepristona 448
Miglitol 324
Miglustat 494
Mineral(is) 192
 equilíbrio
 no hipertireoidismo 397
 no hipotireoidismo 403. *Ver também* Eletrólitos; Elementos traço. *Minerais específicos*
Mineralocorticoide(s)
 secreção 359
 terapia de reposição, monitoramento 379
Minissatélite, definição 900
Miocárdio, contração 761-762
Mioclonia 715, 717
Mioglobina 164, 761-762, 769
 como biomarcador de lesão aguda do miocárdio 766f, 769
 eliminação 155t
Mioglobínúria 164, 164t, 669
Miopatia. *Ver* Doença muscular
Miosina 662, 663f, 761
Mitocôndria
 medição 671-673. *Ver também* Oxidação de ácidos graxos
 reações de oxidação 663-665, 665f
 transporte de ácido graxo dentro da 663-665, 665f
Mitose 876
 definição 900
Mixoedema 37
 primário 403
Modelo de cinética da ureia (MCU) 150
Modificação de Dieta na Doença Renal (MDRD) 12, 135
Modificações no estilo de vida, tratamento da osteoporose 631
Modulares seletivos do receptor de estrogênio (MSREs) 632
Mola hidatiforme 861
Molas invasivas 861
Molibdênio 193
 avaliação baseada em dados laboratoriais 201
 deficiência 193
 ingestão alimentar alta 193
Monitoramento fetal intraparto 454
Monitoramento terapêutico de fármacos (TDM) 4, 789-809
 amostras 794-796
 biomarcadores terapêuticos 798
 educação continuada 798
 eficiência, critérios 793, 793q
 ação efetiva 796-797, 797f
 amostras adequadas 794-796
 análise 796, 796t
 informação ao paciente 794, 794t
 interpretação clínica relevante 796-797
 questões clínicas adequadas 793-794
 estudos farmacogenéticos 798
 fármacos medidos 791-793, 792q
 fármacos/drogas individuais 800-808
 anticonvulsivantes 801-803

- antidepressivos 803
- antimicrobianos 804-805
- fármacos analgésicos/anti- inflamatórios 800
- fármacos antiarrítmicos e glicosídeos cardíacos 800-801
- fármacos antifúngicos 804-805
- fármacos antineoplásicos 803
- fármacos antineoplásicos 805-806
- fármacos antirretrovirais 805
- fármacos antituberculares 805
- fármacos broncodilatadores 806
- fármacos opiáceos e opioides 808
- imunossupressores 806-808

- garantia de qualidade 798
- informação integrada 800
- interações medicamentosas 793, 794t
- interpretação clínica 796-797
- métodos analíticos 796, 796t
- monitoramento farmacodinâmico 798-800
- necessidade de informação do paciente 794, 794t
- objetivos 789
- relatos 797
- saliva 795
- serviços 797-798
- staff 797
- tempo de entrega 797
- testes no local 797
- toxicidade 793
- unidades 797-798
- uso de 793-797
- utilidade clínica, critérios 792q

Mono-iodotirosina (MIT) 384

Monócitos 575t, 578

- características morfológicas 515f
- contagem
 - aumentada 515
 - variações de referência 509t, 575t

Monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), paratormônio e 95-96

Monoglicerídeo lipase (MGL) 732

Monoglicerídeo(s) 723

- absorção 228, 730

Mononeuropatias 331

Mononucleose infecciosa 511-512, 516f

Monossacarídeos 224

- absorção 224, 225f

Monóxido de carbono

- características clínicas 829
- envenenamento 704, 829
- mecanismos 829
- mulheres grávidas 811
- tratamento 818t, 829

Monóxido de carbono 829

Morfina

- abuso de 825t
- monitoramento terapêutico de fármacos 808

Morfologia das células sanguíneas 512-518

- células brancas. *Ver* Leucócitos (CBSs)
- eritrócitos. *Ver* Morfologia dos eritrócitos
- nas doenças malignas das células sanguíneas 515-518

Morfologia dos eritrócitos

- anormalidades 512, 513f, 527-528
- na anemia 512-514
 - hemolíticos 540
- normal 512, 512f, 527-528

Morte súbita inesperada na infância (SUDI) 909, 909t

Mucopolissacaridose tipo I (síndrome de Hurler) 473, 485t

Mucopolissacaridoses 485, 485t

Mucosa bucal 218

Mucosa, sistema imune inato 573

Mulher(es)

- desenvolvimento sexual 420, 421-422, 421f, 876-877
- disfunção sexual, na lesão renal crônica 147
- função reprodutora 442-459

fisiologia 442-445

hormônios esteroides reprodutores. *Ver* Hormônios esteroides ovarianos; *Ver também* Ciclo menstrual; Gravidez

hormônios que regulam 445-446

puberdade

endocrinologia 422

precoce 437

sinais físicos 423, 423f

Mulheres pós-menopausa

ingestão de cálcio 631

risco de doença cardiovascular 772-773

terapia de reposição hormonal. *Ver* Terapia de reposição hormonal (TRH)

triagem de câncer de ovário, medição de CA125 864-866

uso de bisfosfonato 632

Mulheres XY 420-421

Músculo

anatomia e fisiologia funcional 662-665

biópsia 667

captação de fosfato, aumentada 116. *Ver também* Músculo esquelético

cardíaca. *Ver* Músculo cardíaco

dor. *Ver* Mialgia

fibras 662, 662f

estrutura 663f

tipos 663t

Músculo cardíaco 761-762, 761f

creatina quinase 668. *Ver também* Creatina quinase-MB (CK-MB)

Músculo esquelético

ações da insulina 285t. *Ver também* Músculo esquelético

anatomia funcional e fisiologia 662-665

glicogênio 279

manifestações do hipertireoidismo 397

manifestações do hipotireoidismo 403

metabolismo da glicose 279-280

efeitos da insulina 285, 285t

músculo cardíaco vs. 761

Mutação de C282Y 270

Mutação *frameshift* 874

definição 900

Mutação genética 874-876, 875f

análise. *Ver* Análise de mutação

definição 900

mutações pontuais. *Ver* Mutações pontuais

Mutação genética da distrofina, análise 891-892, 891f, 892f

Mutação, gene. *Ver* Mutação genética

Mutações locais tipo *splice* 875, 875f

Mutações *missense* (sentido errado) 875, 875f

Mutações no proto-oncogene RET 836

Mutações pontuais 874

definição 900

Mutações sem sentido (*nonsense*) 492, 875, 875f

Mutações *SQSTM1* 643

Mutagênese de inserção 898

N

N-Acetil β -D-glicosaminidase (NAG) 162-164, 163q

N-acetil-*p*-benzoquinonemina (NAPQI) 819, 819f

NAG (N-acetil β -D-glicosaminidase) 162-164, 163q

Naloxona 826

NAPQI (N-acetil-*p*-benzoquinoneimina) 819, 819f

Nateglinida 321

Natriurese 35

hiponatremia dilucional crônica 51

Natriurese pós-obstrutiva 35

Náusea, secreção de arginina vasopressina e 32

Necessidade de líquidos, crianças vs. adultos 498t

Necessidade média estimada (EAR), definição 183t

Necessidade nutricional 182-195

energia. *Ver* Energia, necessidade

micronutrientes 186. *Ver também* Elementos traço; Vitamina(s)

proteína 185

terminologia 183t

Necrose de Piecemeal 257, 258

Necrose tubular aguda (ATN) 139-140
 história natural 140
 patogênese 139, 140f

Necrose tubular, aguda. *Ver* Necrose tubular aguda (NTA)

Nefrite intersticial 161-162
 hipercalcemia 60

Nefrite intersticial aguda induzida por metilina, perda de sal e 35

Nefrite tubulointersticial, causas 161-162, 162q

Nefrolitíase 176
 ligada ao X 174. *Ver também* Cálculo renal

Nefrolitíase ligada ao X 174

Néfrons 125-126, 126f
 desenvolvimento 497-498

Nefropatia
 diabética. *Ver* Nefropatia diabética
 imunoglobulina A 159
 membranosa 159, 160
 perdedora de sal 35, 35q

Nefropatia da imunoglobulina A (IgA) 159

Nefropatia diabética 329
 doença em estágio final 330
 microalbuminúria como marcador de risco 165, 329-330
 tratamento 330

Nefropatia membranosa 159, 160

Nefropatia perdedora de sal 35, 35q

Nefrotoxicidade, antibióticos aminoglicosídicos 162, 804

Neomicina 804

Neonatos
 administração de vitamina K 188-189. *Ver também* Recém-nascidos
 água do corpo 498, 498f
 apresentação da doença metabólica hereditária 473-475
 defeitos na síntese e quebra 473
 desordens convulsivas 474-475, 475t
 desordens de deficiência de energia 474
 intoxicações 473-474
 causas patológicas de hiperbilirrubinemia, conjugada 505-506, 506q
 causas patológicas de hiperbilirrubinemia, não conjugada 505, 505q
 icterícia fisiológica 251, 504-505
 com genitália ambígua
 avaliação 425-426, 426f
 exame geral 426-427
 investigação 426-427. *Ver também* Desordens de desenvolvimento sexual (DDS)
 desordens hepáticas 504-507
 nas doenças metabólicas hereditárias 482, 482q
 doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) 524
 envenenamento 811
 função da tireoide 387
 função renal 497-499
 hipercalcemia 501-502
 hipernatremia 498-499
 hipertireoidismo 395
 hipocalcemia 108, 502, 502q
 hipoglicemia 500-501, 501q
 hiponatremia 498
 marcadores tumorais 863-864
 metabolismo da bilirrubina 504
 metabolismo do cálcio e fósforo 501-504, 501t
 desordens 501-504. *Ver também* desordens específicas
 metabolismo dos carboidratos 499-501, 500f
 pequeno para idade gestacional 495-496
 premature. *Ver* Neonatos pré-termo
 resposta imune 588-589, 589t
 síndrome lúpica 600
 taxas de mortalidade 495
 testes, interpretação 499
 triagem de doença metabólica hereditária 477. *Ver também* Triagem neonatal

Neonatos pequenos para idade gestacional (PIG) 495-496

Neonatos pré-termo 495
 água no corpo 498, 498f
 apneia da prematuridade 497
 osteopenia da prematuridade 502-503, 503t. *Ver também* Peso ao nascimento, baixo

Neoplasia endócrina múltipla (NEM) 834-837, 834q

análise genética 897

tipo 1 219, 230-231, 834, 834q

acompanhamento de pacientes e portadores 836, 836t

diagnóstico 835-836

doença da paratireoide 101, 102t, 834-835

genética 897

triagem genética 836

tumores carcinoides do intestino 835

tumores hipofisários 835

tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos 835

tumores suprarrenais 835

tumorigênese 835

tipo 2 230-231, 834, 834q, 836-837

acompanhamento 837

câncer de tireoide medular 408, 836

características clínicas 836, 836f

diagnóstico 836-837

doença da paratireoide 101, 102t, 837

genética 897

imagem 837

MEN2A 834q, 836

MEN2q 834q, 836, 836f

tratamento 837

tipo 4 837

Neoplasia mieloproliferativa 517

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) 860-861

diagnóstico 451, 861

hipertireoidismo e 402

monitoramento 451, 861

prognóstico 861

triagem 861

Neopterin 684-685

Nesidioblastose 350

Neurite da Jamaica 712

Neuro-hipófise. *Ver* Glândula hipófise (pituitária), lobo posterior

Neuroblastoma 864

Neurofibromatose tipo 1 (NF1) 837, 895

Neurofisina II 32

Neuroglicopenia 327

aguda 342, 342q

crônica 342, 342q

subaguda 342, 342q

Neuromielite óptica (NMO) 31

Neuropatia autônoma, diabética 337-338

Neuropatia axonal dolorosa de fibras curtas 709

Neuropatia diabética 330-331, 658, 708t, 709-710

apresentação 709, 709q

fisiopatologia 709-710

neuropatia focal e multifocal 709

polineuropatias simétricas 709

Neuropatia lombar lombossacral 709

Neuropatia multifocal 709

Neuropatia porfírica 549, 713

Neuropatia proximal assimétrica 709

Neuropatia sensorio-motora crônica, diabética 330

Neuropatias focais 709

Neuropatias paraproteïnêmicas 710-711

Neuropatias periféricas 708-715

associada à cirurgia bariátrica 712

causas 708q

causas 708t

diabéticas. *Ver* Neuropatia diabética

imunomediadas 710

investigação 708, 709q

metabólicas 709q, 712-715

na doença hepática 711

na lesão renal crônica 711

nas desordens mitocondriais 715

nas porfirias 549, 713

neuropatia axonal dolorosa de pequenas fibras 709

neuropatias inflamatórias agudas 710

nos distúrbios endócrinos 712

- nutricionais 712
- paraneoplásicas 715, 715*t*
- paraproteïnêmicas 710-712
- polineuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas 710-712
- simétrica 708
- sinais e sintomas 708

Neuropeptídeo Y (NPY) 205

Neuroretinopatia óptica hereditária de Leber 476, 673

Neuroses 691

Neurotensina, secreção ectópica 839*t*

Neutrofilia 515

Neutrófilos 575*t*, 577

- características morfológicas 515*f*

- alterações tóxicas 515, 516*f*

- contagem

- alta 515

- baixa 515

- variações de referência 509*t*, 575*t*

- pseudo-Pelger 517, 518*f*

- testes de função 616

- urina 132

Neutropenia 515

Niacina 190

- deficiência 712

Nicotinamida 190

- avaliação baseada em dados laboratoriais 200

- deficiência na síndrome carcinoide 832-833

Nitisinona (NTBC) 492-493, 493*f*

Nitrogênio

- alimentação enteral 213

- corporal total, medição 198

- equilíbrio, avaliação 198

Noctúria 44

- na lesão renal crônica 148

Noradrenalina, resposta ao estresse 413, 415-416

Normoglicemia, manutenção da 278-279, 279*q*, 280*f*

Northern blot, definição 900

Nortriptilina, monitoramento terapêutico de fármacos 803

Núcleo arqueado, controle do apetite e 205

Núcleo, distribuição do antígeno 600, 600*f*

Núcleo do trato solitário (NTS), controle do apetite e 205, 206

Núcleo paraventricular (PVN), controle do apetite e 205, 206

Nucleossomos 873

Número variável de repetições em tandem (VNTRs) 886, 886*f*

- definição 900

Nutrição 182-201

- ingestão “correta” 182-183

- necessidades. *Ver* Necessidade nutricional

- no diabetes melito 301, 311

Nutrição parenteral 213, 213-215

- anormalidades nos testes de função hepática e 269

- complicações 214-215

- composição dos fluidos 213

- monitoramento 213, 214*t*

- na síndrome do intestino curto 215

- prolongada, como causa de doença hepática colestática 506

O

O⁶-Metilguanina DNA metiltransferase (MGMT) 897

Obesidade 203-208

- avaliação 195, 195*t*, 203-204

- causas secundárias 205

- como fator de risco para doença cardiovascular 775

- complicações 204*t*

- efeito no resultado dos testes 8

- epidemiologia 204

- etiologia 204

- genética 204

- risco de diabetes tipo 2 291, 292*f*

- síndromes pleiotrópicas 204, 204*t*

- tratamento 207-208

cirúrgico. *Ver* Cirurgia bariátrica
dietas terapêuticas 211t
não cirúrgico 207

Objetivos analíticos 11t, 12

Obstrução do trato biliar

atividade da fosfatase alcalina 243. *Ver também* Colestase

Obstrução do trato urinário 35

Octreotida 349-350

Odanacatib 633

Oftalmologia da doença de Graves. *Ver* Doença de Graves

Olanzapina 698, 699

Oleandro 822, 830, 830t

Óleo de Lorenzo 476

Óleo de peixe 754, 755t, 777

Olhos, na doença de Graves. *Ver* Doença de Graves, oftalmologia

Oligomenorreia 448-449

Oligospermia, na cirrose 267

Oligossacarídeos 224

Oligúria 45, 130

na lesão renal aguda 137

na necrose tubular aguda, patogênese 139, 140f

Ombro, capsulite 658

Ombro congelado 658

Ombro de Milwaukee 657

Oncogenes 894-897

definição 900

Opiáceos, monitoramento terapêutico de fármacos 808

Opioides

envenenamento 704, 815t, 826

monitoramento terapêutico de fármacos 808

Oponina 583t

Opsonização 578

ORD (deficiência de P450 oxidoredutase) 428, 431, 433t, 436, 434t

Organismos comensais 222, 573

Organização Mundial da Saúde (OMS), critério diagnóstico para diabetes melito 287, 288q, 288t, 289q

Orientação sexual 424

Origem étnica, efeito no resultado dos testes 8

Orlistat 207

Ornitina, estrutura 172f

Ornitina transcarbamilase (OTC)

deficiência 474f, 476, 477, 491

Orquidometria 424

Orquidômetro de Prader 424

Osmol idiogênico 46

Osmolalidade

definição 28

plasma 28, 31

medição no envenenamento 815t

soro, cálculo 63

urina. *Ver* Osmolalidade da urina

Osmolalidade da urina 32, 130, 132

deficiência de sódio 36

doença renal crônica 148

hiponatremia 36, 51

neonatos 498

Osmolalidade efetiva 28

Osmorregulação

débito de água 31-33, 32f

ingestão de água 33

na gravidez 42

Osso(s) 617-626

alterações relacionadas à idade 622, 629

anatomia 617-618

macroscópica 617

microscópica 617-618

biopsia, indicações 631, 634, 650

doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos 641

cortical (compacto) 617

doença. *Ver* Doença óssea

dor, pagética 644

efeito da acidose 76

elementos celulares 618, 620-622

- fluxo de cálcio [94f](#), [95](#)
- formação, marcadores [622-624](#), [624f](#)
- função [617](#)
- lamelar [617-618](#)
- longo [617](#)
- manifestações do hipertireoidismo [397](#)
- marcadores [624-626](#)
- marcadores de renovação (renovação (*turnover*)) [622-626](#), [623q](#)
 - na doença de Paget [644-645](#)
 - na doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos [640](#)
 - na osteoporose [630](#), [630t](#)
 - novo [626](#)
 - variação na [626](#)
- perda, relacionada à idade [622](#)
- plano [617](#)
- proteínas da matriz [618-620](#)
- reabsorção [621](#), [622f](#)
- receptores do paratormônio [96](#)
- remodelamento [95](#), [620-622](#), [622f](#)
- renovação (*turnover*)
 - avaliação do metabolismo do cálcio [100](#)
 - em crianças [646](#), [647t](#)
 - na doença de Paget [644](#)

- trabecular [617](#)

Ossos chatos [617](#)

Ossos longos [617](#)

Osteíte fibrosa [642](#)

Osteoartrite (OA) [652](#)

- cristais de fosfato de cálcio básico e [657](#)

Osteoblastos [96](#), [618](#), [620](#), [621](#)

- função defeituosa, osteomalácia e [637-638](#)

Osteocalcina [619](#)

- alterações relacionadas à idade [624f](#), [646](#)

- como marcador de renovação (*turnover*) óssea [623-624](#), [624f](#)

- na doença de Paget do osso [644](#)

- resposta ao tratamento [645](#)

Osteocitogênese [620-621](#)

Osteócitos [618](#), [621](#)

Osteoclastos [618](#), [621](#)

- efeito de calcitonina [98](#)

- maturação [96](#)

- na doença de Paget [644](#)

Osteodistrofia hereditária de Albright [502](#)

Osteodistrofia renal. *Ver* Doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos (DRC-MBD)

Osteófitos [652](#)

Osteogênese imperfeita [646-648](#), [647t](#)

Osteólise expansiva familiar [647t](#), [648](#)

Osteomalácia [633-638](#)

- acidose e [637](#)

- calciopênica [633-636](#)

- causas [634q](#)

- investigação laboratorial [635](#), [635t](#)

- respostas ao tratamento [636](#)

- fosfopênica [116](#), [636-637](#), [636q](#)

- investigação laboratorial [635t](#), [637](#)

- tratamento [637](#)

- função defeituosa do osteoblasto [637-638](#)

- induzida por tumor [840](#)

- oncogênica [112-113](#), [636-637](#)

Osteomalácia calciopênica. *Ver* Osteomalácia

Osteomalácia fosfopênica. *Ver* Osteomalácia

Osteomalácia hipofosfatêmica. *Ver* Osteomalácia, fosfopênica

Osteomalácia hipofosfatêmica antiácida [635t](#), [636](#), [637](#)

Osteomalácia oncogênica [112-113](#), [636-637](#)

Osteonectina [620](#)

Osteopenia

- associação ao diabetes [304](#)

- da prematuridade [502-503](#), [503t](#)

- definição [641](#)

Osteopetrose [647t](#), [648](#)

Osteopontina [620](#), [620t](#)

Osteoporose [627-633](#), [627f](#)

- causas 628, 629, 629q
- definição 627, 630
- fatores de risco 628, 628q
- investigação e diagnóstico 629-631
 - densitometria óssea 629-630
 - investigação bioquímica 630-631, 630t
- terapia de reposição hormonal e 459, 632
- tratamento 630-633
 - cálcio e vitamina D 631
 - modificação no estilo de vida 630
 - resposta bioquímica 633-634, 633f
 - tratamento farmacológico 631-633

Osteoprotegerina 96, 621, 626

Osteosclerose 647t, 648

Osteosclerose espinal 642

Osteossarcoma 644

Otorreia, líquido cefalorraquidiano 683

Ovários 442-444, 443f, 444f

- desenvolvimento 421-422, 421f

- efeitos da quimioterapia 844

- poliúístico. *Ver* Síndrome do ovário poliúístico (SOP)

Overdose de benzodiazepínicos 827

- antídotos 818t, 827

Overdose de trazodona 828

Overdose de venlafaxina 828

Ovócitos 442, 443f

- técnicas de concepção assistida 450

Ovulação 443, 444

- início da 422

- testes 449

Oxalato

- absorção intestinal, aumentada 178

- alimentos ricos em 179q, 180-181

- excreção urinária, aumentada 177, 178-179

Oxcarbazepina, monitoramento terapêutico de fármacos 801

Oxi-hemoglobina, no líquido cefalorraquidiano 678, 683

Oxidação de ácidos graxos 663-665, 665f, 675, 723

- defeitos 673-675

 - dor muscular e 666-667

 - investigação 673-675

- medição do fluxo 675

- triagem 472

Oxidação, ácidos graxos. *Ver* Oxidação de ácidos graxos

Oxidase dupla (DUOX) 384

Oxigenação tecidual 65, 87-92

- captação de oxigênio

 - no sangue. *Ver* Captação de oxigênio

 - nos tecidos 90

- efeitos da acidose 76

- fatores que afetam 91t

- função da hemoglobina no transporte de oxigênio 88-90, 89f

- função pulmonar 87-88

- prejudicada. *Ver* Hipóxia, liberação de oxigênio no tecido 90, 91, 92f

 - medição 90-91

Oxigênio

- fração no gás comprimido inspirado (FiO₂) 87

- pressão parcial no sangue arterial. *Ver* PaO₂ (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial)

Oxigenoterapia, angústia respiratória em neonatos 497

Oxímetros 91

Oxímetros de pulso 91

Oxintomodulina (OXM) 207

Oxisterol 734

Oxitocina 359

- avaliação da função hipofisária 361

- função no trabalho de parto/parto 456

3-Oxoacil-CoA tiolase 665f

- medição da atividade 675

2-Oxoglutarato 71, 72f

17-Oxosteroide redutase 447

P450. *Ver* Citocromo P450
p53 896
Pacientes asplênicos, deficiência imune 593
Pacientes críticos, definição 417, 417q
Pacientes em choque 417-419
 definição 417, 417q
 tratamento 418-419
 cuidado imediato 418
 imunomodulação 419
 suporte de órgãos 418-419
Pacientes tratados com diálise
 disfunção sexual 147
 hipercalcemia 639-640, 640q
 hiperfosfatemia 640, 640q
 teste de desferrioxamina 640-641, 650
PaCO₂ 87
 avaliação laboratorial 73. *Ver também* PCO₂ (pressão parcial de dióxido de carbono)
 efeitos da doença pulmonar 89
Padrão alimentar, risco de doença cardiovascular e 778
Padrões de qualidade 22-24
Painel de identificação de anticorpos 522
Palitos de reagentes secos 304
Pan-hipopituitarismo 367
Pancitopenia 515
Pâncreas 220-222
 doença autoimune 596, 614t
 transplante 324
 tumores neuroendócrinos 230-231
Pancreatite 220
 aguda 232-233
 causas 232, 233t
 como causa de diabetes melito 299
 crônica 220
 como causa de diabetes melito 299
 escolha do teste para 233
 investigação. *Ver* Testes de função pancreática
Pancreozimina 220
Panencefalite esclerosante subaguda (PEES) 687-688
PaO₂ (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial) 87, 88
 efeitos da doença pulmonar 87, 89
Papaverina 469
Paracentese espinal. *Ver* Punção lombar
Paracetamol
 dose excessiva 815t, 819-830
 características clínicas 819
 insuficiência hepática aguda 257
 tratamento 818t, 819-820, 820f
 dose tóxica 819
 metabolismo 819, 819f
Paraganglioma 785
Paralisia periódica
 hipercalêmica 60, 670
 hipocalêmica 53-54, 670
Paralisia periódica hipercalêmica 60, 670
Paralisia periódica hipocalêmica 53-54, 670
Paralisia periódica hipocalêmica familiar (FHPP) 54
Paraproteinemia 164-165, 164t, 601-602, 602t
 no mieloma 607
 transitória 609. *Ver também* Proteínas monoclonais
Paraproteinemia transitória 609
Paraquat
 envenenamento 815t
Paratireoidectomia 641-642, 643
 hipocalcemia e 108, 641, 643
Paratormônio (PTH) 95-96, 95f
 ações nos rins 96
 efeito da concentração de magnésio 119
 efeito na TmP/TFG 112
 excesso. *Ver* Hiperparatireoidismo
 medição
 durante/após paratireoidectomia 643
 investigação de hipercalcemia 104, 105f

investigação de hipocalcemia 109

na investigação de doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos 640

PTH circulante 96

na doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos 639, 640

na hipercalcúria 177

na lesão renal crônica 145

receptores 95-96

resistência no pseudo-hipoparatiroidismo 106-107, 107t

variação diurna 95

Parkinsonismo 716

Paroxetina

dose excessiva 828

monitoramento terapêutico de fármacos 803

Parte secretora 580

Parto pré-termo 456

PCO_2 (pressão parcial do dióxido de carbono) 67, 73

avaliação laboratorial 73

na acidose respiratória 81

restauração ao normal 81-82

na alcalose não respiratória 82

na alcalose respiratória 84

pulmões, alveolar vs. venoso 67

relação com concentração do íon hidrogênio 85, 85f

PCR. *Ver* Reação em cadeia da polimerase (PCR)

PCR Multiplex. *Ver* Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Pé de Charcot 331

Pediatra 495-507. *Ver também* Criança; Recém-nascidos; Neonatos

Pelagra 190

Pele

desenvolvimento 499

doença autoimune 598, 614t

manifestações do hipertireoidismo 397

doença de Graves 398

manifestações do hipotireoidismo 403

porfirias 545t, 554-558

bolhosa. *Ver* Porfiria bolhosa

protoporfiria dominante ligada ao X. *Ver* Protoporfiria dominante ligada ao X (XLDPP)

protoporfiria eritropoiética. *Ver* Protoporfiria eritropoiética (EPP)

sistema imune inato 573

Pelos

crescimento excessivo no gênero feminino. *Ver* Hirsutismo

manifestações do hipertireoidismo 397

manifestações do hipotireoidismo 403

Pelos púbicos, crescimento de 423-424, 423f

Pendrina 383-384, 383f

Penetrância, definição 878, 900

Pênfigo 598

Penfigoide 598

Penicilinas, perda renal de potássio 57

Pentamidina, hipoglicemia associada 353

Pentose fosfato 283

Pepsina 227

Peptídeo C

biossíntese da insulina 283-284

concentração plasmática, medição 308

bioquímica forense 904, 904q

investigação de hipoglicemia 344f, 345-346

no diabetes melito tipo I 289, 290

Peptídeo citrulinado cíclico (CCP), anticorpos para 599, 660

Peptídeo de extensão aminoterminal do procolágeno I (PINP) 624

Peptídeo de extensão carboxiterminal do procolágeno I (PICP) 624

Peptídeo de extensão do procolágeno I 624

Peptídeo de liberação da progastrina (ProGRP) 863t, 863

Peptídeo de liberação de gastrina, secreção ectópica 839t

Peptídeo natriurético atrial (ANP) 30, 31, 31f

ciclo menstrual e 39

na gravidez 38

na pré-eclâmpsia 39

no edema idiopático 39

no hiperaldosteronismo 39-40

secreção ectópica 839t

Peptídeo natriurético cerebral. *Ver* Peptídeo natriurético tipo B (BNP)

- Peptídeo natriurético tipo B (BNP) 30, 31f
 - biomarcador de insuficiência cardíaca 770
 - fatores que afetam 770
 - utilidade clínica 770-771, 771f
 - valores críticos 770
- Peptídeo natriurético tipo C (CNP) 31
- Peptídeo relacionado ao Agouti (AgRP) 205
- Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, secreção ectópica 839t
- Peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) 99
 - efeito na TmP/TFG 112
 - hipercalcemia das doenças malignas e 102
 - investigação da hipercalcemia 104
 - secreção ectópica 838, 839t
- Peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) 207, 322
 - ações 322, 340-341
- Peptídeo semelhante ao glucagon 2 (GLP-2) 207
- Peptídeo YY (PYY) 205, 206
- Peptídeos natriuréticos (NPs) 30-31, 31f
 - atrial. *Ver* Peptídeo natriurético atrial (ANP)
 - biomarcador de insuficiência cardíaca 770-771
 - fatores que influenciam 770
 - utilidade clínica 770-771, 771f
 - valores críticos 770
 - perda de sal cerebral 51
- Peptidil dissulfeto isomerase (PDI) 618
- Perclorato 383
- Perda de heterozigiosidade (LOH)
 - definição 900
 - em tumores 896, 895f
- Perda de peso 195, 207
 - abordagens alimentares 207
 - abordagens cirúrgicas. *Ver* Cirurgia bariátrica
 - abordagens farmacológicas 207
 - amenorreia e 376, 449
 - em pacientes com câncer. *Ver* Caquexia do câncer
 - exercícios físicos 207
 - na anorexia nervosa 209
 - no hipertireoidismo 396
- Perda de sal
 - cerebral 51
 - nefrite intersticial aguda induzida por metilina e 35
- Perda de sal cerebral 51
- Perda de sódio extrarrenal 35, 35q
- Perda renal de sódio
 - primária 34-35, 35q
 - secundária 36, 36q
- Perfil de acilcarnitina 484
- Perfil esteroide urinário, em distúrbios de desenvolvimento sexual 428
- Período neonatal, definição 495
- Peritonite, ascites e 269, 269t
- Permeabilidade intestinal 229
- Peróxido de hidrogênio, na síntese do hormônio da tireoide 383f, 384
- Persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHFF) 566
- Pés, no diabetes melito 331
- Peso ao nascimento, baixo 495
 - como fator de risco para doença cardiovascular 773
- Peso baixo ao nascimento. *Ver* Peso ao nascimento, baixo
- Peso, avaliação do estado nutricional 195-196, 195t
- Pesquisas de satisfação dos usuários, serviços laboratoriais 24, 25q
- pH 66
 - sangue 66
 - urina 70-71, 132
- PHEX 112-113
- Pielonefrite, sedimento urinário 132
- Pigmentos biliares, metabolismo 241-243
- Pioglitazona 321, 322
 - contraindicações 322
- Piper methysticum* (kava) 210-212
- Pirazinamida, monitoramento terapêutico de fármacos 805
- Piridinolina 625, 625f
- Piridoxal 190, 190f
- Piridoxal fosfato 488

Piridoxamina 190, 190f
Piridoxina 190, 190f
 desafio, na homocistinúria 490
 doses farmacológicas 190. *Ver também* Vitamina B₆
 hiperoxalúria e 178
Pirimidina 5'-nucleotidase 528, 529f
 deficiência 539
 testes 542
Pirosequenciamento 887
Piruvato 70, 282f, 283
 medição sanguínea nas doenças metabólicas hereditárias 484-485
Piruvato desidrogenase 282f, 283
 deficiência 78, 687
Placa aterosclerótica 764, 764f
 complicada/ruptura 764, 764f
Placa, dentária 210
Placas de Peyer 574
Plaqueta(s)
 associação com doença cardiovascular 774
 contagem 509t, 510
 função na hemostasia 518, 526
 transusão 524
Plasma fresco congelado (PFC) 524
Plasmacitoma solitário 608
Plasma 518
Plasminogênio kringle 4 730
Plasminogênio kringle 5 750
Plasmócitos 601
Plasmodium falciparum
 anemia hemolítica 539
 malária 514, 514f
Plexo coroide 678, 679-680
Pneumonia por estreptococos do grupo B, neonatal 497
Podócitos 154, 154f
Poiquilocitose 512
Polarografia 673
Poliangiíte microscópica 654t
Polidipsia
 primária
 poliúria secundária à 42
 tratamento 43
 psicogênia 42, 699
 secundária, poliúria primária com 40-42
Polidipsia psicogênica 42, 699
Poliestireno sulfonato de sódio 55
Polietileno glicol (PEG)-uricase 657
Poligênico, definição 900
Polimiosite 654t
Polimorfismo conformacional de fita simples (SSCP) 884, 884f
Polimorfismos 875
 conformacional de fita única 884, 884f
 definição 900
 enzimas metabolizadoras de drogas 888
 equilibrados, definição 899
Polimorfismos de comprimento do fragmento de restrição (RFLP) 879, 885, 886f
 definição 900
Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs)
 no rastreamento de genes 885-886. *Ver também* Mutações pontuais
Polimorfos. *Ver* Neutrófilos
Polineurítico atática hereditária 712-713
Polineuropatia amiloide familiar (FAP) 714
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) 710-712
Polineuropatias simétricas 709
Polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) 322, 340-341
Polipeptídeo pancreático (PP) 205, 206
Polipeptídeo pancreático relacionado à glicentina (GRPP) 207
Polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos (OATPs) 385
Polissacarídeos não amido (NSPs) 194
Poliúria 40-44, 130
 definição 40
 gravidez e 42
 investigação laboratorial 42-43

noturna. *Ver* Poliúria noturna
polidipsia secundária para primária 42
primária, com polidipsia secundária 40-42
tratamento 43-44

Poliúria noturna 44-45

causas 44g
investigação laboratorial 44-45, 44f
tratamento 44-45

Pontilhado basofílico, excessivo 540

Porfíria(s) 544-549, 545t

abreviações 546g
achados bioquímicos 548t
aguda 234, 545, 545t, 549-554
anestesia e 553
apresentação clínica 549-550
autossômica dominante 549-553
complicações crônicas 550
diagnóstico 547f, 548t, 550
fisiopatologia 549
formas raras 553
gravidez e 553
homozigota 554
manejo de assintomáticos 552, 553t
pacientes gravemente afetados 551-552
prescrição segura 552
prevenção 551
tratamento 550-551

cutânea 545t, 554-558

bolhosa. *Ver* Porfíria bolhosa

protoporfíria eritropoiética. *Ver* Protoporfíria eritropoiética (EPP)

eritropoiética congênita. *Ver* Porfíria eritropoiética congênita (CEP)

intermitente aguda. *Ver* Porfíria aguda intermitente (AIP)

manifestação clínicas 545

Porfíria aguda homozigota 554

Porfíria aguda intermitente (AIP) 545t, 548t, 549

fisiopatologia 549

genética molecular 545-549, 548t

homozigose 554

risco de carcinoma hepatocelular 550

triagem 553t. *Ver também* Porfíria(s), aguda

Porfíria bolhosa 554-556

características bioquímicas e abordagem diagnóstica 547f, 548t, 554

fisiopatologia 554

porfíria cutânea tardia. *Ver* Porfíria cutânea tardia (PCT)

porfíria eritropoiética congênita. *Ver* Porfíria eritropoiética congênita (CEP)

porfíria hepatoeritropoiética 554, 556

sintomas e sinais cutâneos 554, 555f

Porfíria cutânea 545t, 554-558

bolhosa. *Ver* Porfíria bolhosa

Protoporfíria dominante ligada ao X. *Ver* Protoporfíria dominante ligada ao X (XLDPP)

protoporfíria eritropoiética. *Ver* Protoporfíria eritropoiética (EPP)

Porfíria cutânea tardia (PCT) 262, 545t, 555-556

Porfíria eritropoiética congênita (CEP) 545t, 556

achados bioquímicos 548t

genética molecular 548t, 556

Porfíria hepatoeritropoiética (HEP) 554, 556

Porfíria variegada (VP) 545t, 549, 548t

fisiopatologia 549

genética molecular 545-549, 548t

homozigose 554

triagem 553t. *Ver também* Porfíria(s), aguda

Porfírias hepáticas 273. *Ver também* Porfíria(s)

Porfirinas 544-545

investigação laboratorial 544-545, 547f, 548t, 550

metabolismo, desordens

secundária 558-560, 559t. *Ver também* Porfíria

variações de referência no adulto 548t

Porfirinogênios 544-545, 546f

Porfobilinogênio (PBG)

na porfíria aguda 234

síntese 544, 546f

urinária, medição 550

Portador 877
definição 899

Postura, efeito no resultado dos testes 8t, 9
excreção proteica urinária 156
proporção aldosterona:renina 784

Potássio
composição do fluido extrarrenal 35t
composição dos fluidos corporais 29t
concentração
água nas fezes 35t, 54-55
humor vítreo, pós-morte 906
plasma. *Ver* Potássio, concentração plasmática
urina 34
conteúdo de preparações orais 58, 58t
controle renal do débito 34
depleção. *Ver* Depleção de potássio
excesso. *Ver* Hipercalemia
fluido extracelular e 29t, 33-34
fluido intracelular e 29t, 33-34
homeostasia, efeito de acidose 76
infusão 58
ingestão alimentar 58
manipulação tubular renal 171t
metabolismo
desordens 53-61. *Ver também* Hipercalemia; Hipocalemia
na lesão renal crônica 144
no líquido sinovial, pós-morte 906-908
retenção 59, 59q

Potássio, concentração plasmática 33
diferença crítica 16t
efeito na proporção aldosterona:renina 784
metas analíticas 11t
na hipercalemia 58-59
na hipocalemia 53
no envenenamento 902t
variação biológica 11t
variações analíticas 11t

Potomania dos bebedores de cerveja 50
Potomania dos bebedores de cidra 51

Pralidoxima 823

Pravastatina 669

Pré-albumina. *Ver* Transtiretina

Pré-albumina ligante de tiroxina (TBPA) 384

Pré-eclâmpsia 39, 454, 456, 786

Pré-proinsulina 283-284

Precisão 11
Precisão analítica 11, 11t

Pregnenolona 446, 447f

Prematuridade 495
apneia da 497

Premissas, laboratoriais 23

Preparações antiestrogênio 448

Preparações lipídicas, nutrição parenteral 213

Prescrição segura, na porfiria aguda 552

Pressão das vias aéreas positiva contínua (CPAP) 92

Pressão hidrostática 29

Pressão oncótica 29

Pressão osmótica 28

Pressão osmótica colóide 29

Pressão sanguínea arterial peniana, medição 469

Prevalência, doença
valores preditivos dos testes e 18t, 18. *Ver também* doenças específicas

Priapismo, em homens em diálise 147

Primidona, monitoramento terapêutico de fármacos 802

Pró-hormônio convertase 412

Pró-insulina 283-284, 286
anormalidades 284, 285t
medição, investigação de hipoglicemia 344f, 345-346

Pro-opiomelanocortina (POMC) 205, 206, 412, 838
obesidade e 204

Probabilidade 17, 20-21

Probióticos 212

Problemas de tolerância à glicose (PTG)
 como fator de risco para doença cardiovascular 775, 775f
 diagnóstico 287-288, 288t
 na lesão renal crônica 149, 149q

Problemas na glicemia em jejum (PGJ), diagnóstico 287-288, 288t

Procainamida, monitoramento terapêutico de fármacos 801

Procalcitonina 99
 como marcador de resposta de fase aguda 611

Procolágeno 618, 619f

Procolágeno tipo III (PIIINP), medidas plasmáticas 248

Produto, alternado, tratamento da doença metabólica hereditária 489

Produtos de Amadori 302

Produtos de degradação da fibrina (PDFs), medição 519-520

Produtos finais de glicação avançada (AGEs) 302

Progesterona
 ações 448
 biossíntese 446, 447f
 concentração plasmática
 avaliação da função hipofisária 360
 avaliação da ovulação 449
 flutuações durante ciclo menstrual 9, 444-445, 444f
 na gravidez ectópica 451
 no aborto espontâneo 452
 estrutura 447f
 transporte e metabolismo 447-448

Progestógenos
 ações 448
 contraceptivos orais 448, 457t, 457
 efeitos metabólicos 457
 estrutura 446
 terapia de reposição hormonal 457

Proglucagon 322

Prognóstico
 uso de testes bioquímicos 3. *Ver também* doenças específicas

Progressão da doença, monitoramento 3-4. *Ver também* doenças específicas

Progressão, doença, monitoramento 3-4

Projeto 'Encode' 872-873

Projeto Genoma Humano (*Human Genome Project*) (HGP) 872

Prolactina 446
 ações 446
 anormalidades em homens com doença renal crônica 146, 147q
 características de marcador tumoral 846t
 concentração plasmática
 avaliação da função hipofisária 359
 mulheres 449
 no prolactinoma 359
 deficiência 358, 361
 efeito do estresse 9, 369
 secreção 358
 anormalidades nas doenças psiquiátricas 699
 moduladores 446
 testes dinâmicos 369
 secreção ectópica 839t
 síntese 446

Prolactinoma 367-370
 apresentação 369-370
 tratamento 369-370

Profil peptídil cis-trans isomerase B 618

Promotores, definição 900

Propiltiouracil 388, 399

Proporção adrenalina:noradrenalina, bioquímica pós-morte 907t, 908-909

Proporção aldosterona:renina 784
 fatores de confusão 784
 protocolo para investigação 787-788

Propranolol, associação com hipoglicemia 353

Proteína convertase subtilisina kexina 9 (PCSK9) 740-741
 ganho de função por mutação genética 747, 893

Prostaciclina 725, 725f

Prostaglandina(s) 724, 725f
 função no trabalho de parto 456

Prostaglandina D-sintase, líquido cefalorraquidiano 680f, 680t, 683

Prostaglandina E₂ 414, 725f

Prostaglandina endoperóxido sintase [724](#)
Prostaglandina G₂ [724](#), [725f](#)
Prostaglandina H₂ [724](#), [725f](#)
Proteases [227](#)
Proteína(s)
 absorção [225-228](#)
 aspectos clínicos [227](#)
 investigação [228](#)
 alimentação [185](#), [225](#)
 alimentação enteral [213](#)
 avaliação baseada em dados laboratoriais [198](#)
 conservação pelos rins [153-156](#)
 deficiência [185](#)
 digestão [227](#)
 específica do cérebro [680f](#), [682-683](#)
 excreção urinária [132](#), [156](#), [156t](#)
 determinantes [156-157](#)
 normal [132](#), [156-157](#), [156t](#)
 seletividade [159-160](#). *Ver também* Proteinúria
 ligante de fármacos/drogas [791](#)
 líquido cerebroespinal. *Ver* Líquido cefalorraquidiano (CSF)
 marcadores de lesão tubular [163t](#)
 alto peso molecular [162-164](#)
 baixo peso molecular [164](#), [164t](#)
 matriz óssea [618-620](#)
 metabolismo. *Ver* Metabolismo de proteínas
 nutrição parenteral [213](#)
 perda, como causa de deficiência imune [592-593](#), [592t](#)
 reabsorção, tubular [155](#)
 restrição alimentar na lesão renal crônica [149-150](#), [330](#)
 secreção, tubular [155-156](#)
 síntese [239](#)
 resposta ao estresse [413](#)
 urina, medição [167](#), [167f](#). *Ver também* Proteínas plasmáticas. *proteínas específicas*
Proteína 1 ligante de HDL ancorado ao glicofosfatidilinositol (GPIHBP1) [741](#)
Proteína 1 semelhante a C1 de Niemann-Pick [729](#)
Proteína 4 do epidídimo humano (HE4) [847t](#)
Proteína 10 vacuolar da proteína sorting (VPS10P) [741](#)
Proteína ácida fibrilar glial (GFAP) [682](#)
Proteína amiloide β [682-683](#)
 deposição na doença de Alzheimer [695](#)
Proteína C [416-417](#)
 ativada [419](#)
Proteína C reativa (CRP) [611](#)
 bioquímica pós-morte [907t](#), [909](#)
 líquido cefalorraquidiano [684-685](#)
 nas infecções agudas do SNC [686](#)
 medição, aplicações clínicas [611](#), [611t](#), [660](#)
 microalbuminúria e [165](#)
 na artrite reumatoide [598](#), [660](#)
 propriedades [585t](#)
 risco de doença cardiovascular e [777](#)
 variação analítica [10](#)
Proteína Coatomer [731](#)
Proteína da adrenoleucodistrofia (ALDP) [476](#)
Proteína de Bence Jones (BJP) [601](#)
 imunofixação [605](#), [605f](#)
 medição [603](#), [606](#)
 na amiloidose [609](#)
 na doença da cadeia pesada [608](#)
 na gamopatia monoclonal de significância desconhecida [609](#)
 na macroglobulinemia de Waldenström [608](#)
 nas doenças malignas das células B [603](#)
 no mieloma [607](#)
Proteína de ligação do ácido graxo (FABP), tipo cardíaca [766f](#), [769](#)
Proteína de soja [778](#)
Proteína de transferência de colesterol éster (CETP) [728](#), [734f](#), [734](#), [737](#)
 deficiência [742t](#), [749](#)
 inibidores [755t](#)
Proteína de transferência de fosfolípidos (PTP) [737](#)
Proteína de transferência de triglicerídeos microsossomais (MTP) [731](#), [740](#)
 defeituosa [744](#)

deficiência 718

Proteína dissulfeto isomerase (PDI) 740

Proteína do gene 3 do câncer de próstata (PCA3) 847t

Proteína KIT 857-858

Proteína ligante da proteína regulatória do complemento C4q (C4bBP) 416-417

Proteína ligante de ácido graxo tipo cardíaco 766f, 769

Proteína ligante de lipídeos no adipócito (ALBP) 736

Proteína ligante de retinol 186

- como marcador de lesão tubular 164, 163t
- reabsorção tubular 155

Proteína óssea Gla. *Ver* Osteocalcina

Proteína plasmática A, associada à gravidez 452-453

Proteína precursora do amiloide (APP) 695

Proteína quinase ativada por mitógeno (MAPKs) 415

Proteína quinase C (PKC), ativação, na lesão tecidual diabética 302

Proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 739

Proteína semelhante à angiopoietina 3 (ANGPTL3) 741

Proteína Tau 682, 695

Proteínas 14-3-3 682, 687-688

Proteínas cérebro-específicas 680f, 682-683

Proteínas de fase aguda 416, 584

- funções 584t
- investigação de transtornos psiquiátricos 693t
- propriedades 584, 585t

Proteínas de resistência à multidrogas (MDR), metabolismo da bilirrubina e sais biliares 241-242

Proteínas de resposta ao ferro (IRPs) 530

Proteínas de transporte de ácidos graxos (FATPs) 737

Proteínas hepáticas secretoras, medição 197

Proteínas ligantes do elemento regulador de esterol (SREBPs) 741

Proteínas ligantes do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), na hipoglicemia de tumores de células não ilhotas 350-351

Proteínas monoclonais 580, 601-607, 602t

- características de marcador tumoral 846t
- identificação 602-604, 603f
- investigação laboratorial 602, 602q
- prevalência 602
- quantificação 605-606
- significado clínico 601-602, 601t, 602t
- tipagem 604-605, 604t, 605f
- transitória 609

Proteínas não colagenosas, osso 619

Proteínas plasmáticas 680t

- alterações relacionadas à gravidez 455. *Ver também* Proteína(s). *proteínas plasmáticas específicas*
- capacidade de tamponamento 67
- testes de função hepática. *Ver* Testes de função hepática

Proteínas relacionadas à lipase pancreática 736

Proteinúria 132, 153-168

- Bence Jones. *Ver* Proteinúria de Bence Jones
- correlação clínica 158t
- de origem pré-renal 164-165
- induzida por exercícios 156-157
- investigação clínica 167-168

 - passo a passo 167-168, 167f

- na doença renal 157-165

 - estadiamento e prognóstico da doença renal crônica 157
 - glomerular. *Ver* Proteinúria glomerular
 - seletividade urinária de proteínas 159-160
 - tubular. *Ver* Proteinúria tubular

- na gravidez 157, 456
- postural 156

Proteinúria de Bence Jones 164-165, 165t

Proteinúria de cadeia leve 164-165, 165t

Proteinúria glomerular 155, 157-161

- consequências fisiopatológicas 160-161
- mecanismos 158-159
- proteinúria tubular vs. 161, 161t, 162

Proteinúria induzida por exercícios 156-157

Proteinúria ortostática 156

Proteinúria tubular 161-164

- desordens renais associadas 161-162
- proteinúria glomerular vs. 161, 161t, 162

Proteoglicanas

- heparan sulfato 732

ósseas [619-620](#)
Proteoglicanas do heparan sulfato (HSPRG) [732](#)
Proteômica [899](#)
Prótese peniana [469](#)
Proto-oncogenes [894](#)
Protoporfíria
 dominante ligada ao X. *Ver* Protoporfíria dominante ligada ao X (XLDPP)
 eritropoiética. *Ver* Protoporfíria eritropoiética (EPP)
Protoporfíria dominante ligada ao X (XLDPP) [544](#), [545t](#), [557-558](#)
 achados bioquímicos [547f](#), [548t](#)
 complicações crônicas e seu manejo e tratamento [558](#)
 genética molecular [548t](#)
 sinais e sintomas [557-558](#)
 tratamento [558](#)
Protoporfíria dominante ligada ao X. *Ver* Protoporfíria dominante ligada ao X (XLDPP)
 achados bioquímicos [548t](#)
 genética molecular [545-549](#), [548t](#)
 genética molecular [548t](#), [555](#)
 hepática [273](#)
 hepatoeritropoiética [554](#), [556](#)
 hereditária [478](#)
 investigação laboratorial [547f](#)
 tratamento [555](#)
 variegada. *Ver* Porfíria variegada (VP)
 visão geral [545](#)
Protoporfíria eritropoiética (EPP) [545t](#), [557-558](#)
 achados bioquímicos [548t](#)
 complicações crônicas e seu tratamento [558](#)
 genética molecular [548t](#)
 sintomas e sinais cutâneos [558](#), [558f](#)
 tratamento [558](#)
Protoporfirina, na hemólise extravascular [536](#)
Protoporfirinogênio oxidase (PPOX) [544-545](#), [546f](#)
Protrombina [518](#), [519f](#)
Prova cruzada eletrônica [523](#)
Prova cruzada imediata por centrifugação [523](#)
Prova cruzada total [523](#)
Pseudo-hermafroditismo [424](#), [425t](#). *Ver também* Desordens de desenvolvimento sexual (DDS)
Pseudo-hipercalemia [59](#), [60](#)
Pseudo-hipercalemia familiar [59](#), [60](#)
Pseudo-hiperfosfatemia [114q](#), [114](#)
Pseudo-hipoaldosteronismo [57](#), [60t](#), [60](#), [61t](#)
 investigação laboratorial [60-61](#)
 tipo I [36](#), [57](#), [60-61](#), [61t](#)
 tipo II [60-61](#), [61t](#), [781t](#), [783t](#)
Pseudo-hipoglicemia [343](#)
 clínica [327](#)
Pseudo-hipoglicemia clínica [327](#)
Pseudo-hiponatremia [47](#)
Pseudo-hipoparatiroidismo [107](#), [107t](#)
 classificação [107t](#), [122](#)
 diagnóstico [122](#)
 em neonatos [502](#)
Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo (PPHP) [107](#), [107t](#)
Pseudodemência [695](#)
Pseudogota [657](#)
Pseudossíndrome de Cushing [298](#), [824](#)
Psicose [691](#)
 Korsakoff [189](#), [704](#)
Psicose de Korsakoff [189](#), [704](#)
Psiquiatria [690-691](#)
 investigação [691](#)
 subespecialidades [692](#)
Pteroilpoliglutamato hidrolase [532](#)
Puberdade
 apresentação de doença metabólica hereditária [475-476](#)
 desordens da [420](#), [437](#)
 investigação endócrina [438t](#). *Ver também* Puberdade tardia; Puberdade precoce
 normal [422-424](#)
 endocrinologia [422](#)
 sinais físicos [422-424](#), [423f](#)
 tempo da [422-423](#)

Puberdade precoce [437](#)
causas [437](#), [437q](#)
 central (dependente de gonadotropina) [437-438](#), [437q](#)
 investigação endócrina [438t](#)
 variantes do início da puberdade [438](#)
Puberdade precoce dependente de gonadotrofina [437-438](#), [437q](#)
Puberdade tardia [375-376](#), [438-439](#)
causas [439q](#)
crescimento atrasado e [376](#), [439](#)
investigação endócrina [438t](#)
meninos [428](#), [439](#)
Pulmão(ões)
doença, efeitos na captação de oxigênio no sangue [90](#)
função [87-88](#)
Punção lombar [677](#)
traumática [678](#)
Púrpura de Henoch-Schönlein [159](#)
Púrpura trombocitopênica (PT) [540](#)

Q

Qualidade, definição [22](#)
Quantidade diária recomendada (QDR;), definição [183t](#)
Quebra do produto, tratamento de inibição na doença metabólica hereditária [489](#)
Queiroartropatia, diabética [658](#)
Quetiapina [699](#)
Quiasma óptico [357](#), [357f](#)
Quilomícron(s) [228](#), [727](#), [727t](#), [732](#)
 modificação [732](#)
 remanescentes [727](#), [732](#)
Quimase, bioquímica pós-morte [907t](#)
Quimocinas [586t](#)
Quimiotaxinas [583t](#)
Quimioterapia
 efeito no crescimento somático [842-843](#)
 hipercalcemia e [59-60](#)
 insulinoma maligno [349-350](#)
Quimotripsina [227](#)
 teste fecal [221](#)
Quinagolida [369](#), [449](#)
Quinino, associação à hipoglicemia [353](#)
Quociente respiratório (QR), cálculo [197](#), [198f](#)

R

Rabdomiólise [164](#)
 atividade da creatina quinase [668](#)
 atividades da aminotransferase [244](#)
 causas [164](#), [164q](#)
 hiperfosfatemia e [114](#)
 hipocalcemia e [107-108](#)
 na porfiria aguda [549](#)
Raça, risco de doença cardiovascular e [773](#)
Radiologia
 glândula tireoide [395](#)
 investigação da doença de Paget [644](#)
 investigação de hipercalcemia [104](#)
 na investigação de doença renal crônica-distúrbios minerais e ósseos [641](#)
Radioterapia, efeitos
 no crescimento somático [842-843](#)
 reprodutores [844](#)
Raloxifeno [632](#)
Ranelato de estrôncio [632-633](#), [634](#)
RANK (ativador do receptor de fator nuclear β) [621](#), [643](#)
RANKL (ativador do receptor de ligante nuclear $\kappa\beta$) [621](#), [622f](#), [626](#)
Rápido, diagnóstico [485-486](#)
Raquitismo [503](#), [503q](#), [634](#)
 dependente de vitamina D. *Ver* Raquitismo dependente de vitamina D (VDDR)
 hipofosfatêmico. *Ver* Raquitismo hipofosfatêmico
Raquitismo dependente de vitamina D (VDDR) [635](#)
 tratamento [636](#)

- Raquitismo hipofosfatêmico 503, 636, 636q, 637
 - autossômico dominante 112, 113
 - autossômico recessivo 113
 - ligado ao X 112, 636, 637
 - tratamento 637
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR) 112, 113
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (ARHR) 113
- Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X 112, 636, 637
- Rasburicase 657, 840
- RAST (teste radioalergoabsorvente) 594
- Rastreamento 4-5
 - diabetes melito 306, 307f
 - porfirias agudas 553t
 - retinopatia diabética 332, 332q
- Rastreamento individual 5, 888
- Rastreamento neonatal 4, 477
 - aminoacidúrias 174
 - análise do DNA 888
 - deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) 477
 - doença das células falciformes 569-571
 - fenilcetonúria 19, 888
 - fibrose cística 220-222
 - hipotireoidismo congênito 477, 888
- Rastreamento populacional 4, 888
- Rastreamento pré-natal 4-5. *Ver também* Feto, triagem para malformação. *Técnicas específicas*
- Rastreamento seletivo 4
- Rastreamento toxicológico 815t
- Razão de risco relativo diagnóstico (DOR) 21
- Razão normalizada internacional (INR) 246
 - no envenenamento 902t
- RB (gene do retinoblastoma) 894-896
- rBAT 173
- Reação de Arthus 588
- Reação de Perls 536, 541
- Reação de transfusão, investigação 523
- Reação em cadeia da polimerase (PCR) 879-881, 882f
 - definição 900
 - multiplex 883-884, 883f
 - definição 900
 - na análise de mutação 881, 883f
 - fibrose cística 890-891, 891f
 - gene da distrofina 891-892, 891f
 - na investigação de infecção do SNC 685, 686
 - no diagnóstico pré-natal 887
 - real-time 881
 - transcriptase reversa 881
- Reação em cadeia da polimerase em tempo real 881
- Reações anafilactóides 594-595
 - bioquímica pós-morte 908
- Reações cruzadas 523
- Reações de complexo imune 588
- Reações de hipersensibilidade 587
 - tipo I 587, 593
 - investigação 595
 - mediadores 587, 587t. *Ver também* Alergias
 - tipo II 587
 - tipo III 587
 - tipo IV 588
- Reações de hipersensibilidade do tipo tardio 588
- Reações de hipersensibilidade imediata 587
- Reagentes de fase aguda, testes de função hepática 247
- Rearranjo de Amadori 306
- Recém-nascidos. *Ver* Neonatos
- Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico (HER-2) 847t
- Receptor 5 relacionado à lipoproteína (LRP5) 620
- Receptor ativado farnesóide X (FXR) 740
- Receptor da arginina vasopressina (AVP) V2 (AVPR2) 32, 32f
 - no diabetes insípido nefrogênico congênito 41-42, 44
- Receptor de célula T (TCR) 573, 578, 579t, 581
 - receptor de imunoglobulina vs. 579t, 581
- Receptor de glicocorticoide (GR) 413
- Receptor de insulina 284-285, 286, 286f

anticorpos, na hipoglicemia autoimune [351](#), [351q](#)
mutação genética [286](#)

Receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR) [733](#), [737-739](#), [738f](#), [893](#)
degradador induzido por [740](#)
mutação genéticas, hipercolesterolemia familiar [747](#), [893](#)

Receptor do degradador de lipoproteína de baixa densidade (IDOL) [740](#)

Receptor hepático X (LXR) [737](#), [740](#)

Receptor relacionado à proteína *Sorting* com repetições tipo A (SORLA) [741](#)

Receptor sensível ao cálcio (CaSR) [102](#)
mutações [502](#)

Receptor(s) *scavenger* [763](#)
tipo I classe B (SRB1) [739](#)

Receptores adrenérgicos [415](#)

Receptores ativados por protease (PARs) [416](#)

Receptores de ácido retinoico (RAR) [187](#)

Receptores ligantes de estrogênio [847t](#), [849t](#), [854](#)

Receptores ligantes de progesterona [847t](#), [849t](#), [854](#)

Receptores protetores do tecido (TPR) [415](#)

Receptores retinoide X (RXR) [187](#), [385](#), [740](#)

Receptores universais [521](#)

Recessivo, definição [900](#)

Recombinação [876](#), [876f](#)
definição [900](#)

Reflexo miogênico [153](#)

Regeneração hepática [238](#)

Regimes de superovulação [450](#)

Registros eletrônicos de pacientes, integração dos sistemas de informação [24](#)

Regulação, laboratórios [23](#), [23q](#)

Regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) [890](#)
mutação genética [890](#)

Rejeição aguda [612q](#)

Rejeição crônica [612q](#)

Rejeição do enxerto [612](#), [612q](#)

Rejeição hiperaguda [612q](#)

Renina [29-30](#), [30f](#)
atividade plasmática [784](#)
em problemas renais [148](#), [784](#)
variações de referência [788](#)
ciclo menstrual e [39](#)
concentração direta de renina ativa [784](#)
efeito da postura [9](#)
na pré-eclâmpsia [39](#)
na resposta ao estresse [414](#)
nas síndromes de hipoadosteronismo [60](#), [60t](#). *Ver também* Proporção aldosterona:renina
secreção [127](#)
ectópica [839t](#)

Reologia, risco de doença cardiovascular e [774](#)

Repaglinida [321](#)

Reposição de produto, tratamento da doença metabólica hereditária [488-489](#)

Reprodução assistida [450](#), [467](#). *Ver também* Fertilização *in vitro* (FIV)

Resinas de poliestireno sulfonado [61](#)

Resinas de troca catiônica [55](#)

Resistência à insulina [283](#), [696](#)
concentração de grelina e [207](#)
definição [293](#)
grave [300-301](#)
na cirrose [268](#)
na lesão renal crônica [149](#)
na obesidade [294](#)
nas doenças malignas [842](#)
no diabetes melito
tipo 1 [290-291](#)
tipo 2 [291-292](#), [293](#)
testes [306-309](#). *Ver também* Síndrome metabólica

Resônio A [55](#)

Respiração de Kussmaul [75](#)

Resposta ao estresse [411-413](#)
catecolaminas [415-416](#)
central [411](#)
choque [417](#). *Ver também* Pacientes em choque
citocinas [414](#)
eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal [412-413](#)

fatores de coagulação 416-417
inflamação e 414-417
início 411, 412f
medula suprarrenal 413
proteínas de fase aguda 416
rins 413
sistêmico 411

Resposta de fase aguda, investigação/marcadores 611, 660

Resposta dos osmorreceptores 32

Resposta imune 572-573

antígenos 573

clonagem 573

efeitos do estresse 413-417

exagerada/persistente. *Ver* Reações de hipersensibilidade na subnutrição/desnutrição 197

neonatos 588-589, 589t

primária 572, 580, 580f

secundária 572, 580, 580f

Resposta metabólica, estresse. *Ver* Resposta ao estresse

Ressuscitação por fluidos, pacientes em choque 418

Restrição de líquidos, tratamento da hiponatremia 52

Resultados observados, comparação com limites de referência 15

Retenção de produtos de degradação nitrogenosos, na lesão renal crônica 144

Reticulina 237-238

Reticulócito(s) 526-527

contagem 509t, 510

Retinal 186, 186f

Retinoblastoma 894-896

Retinol 186, 186f

teratogenicidade 187

Retinopatia diabética 332-333

na gravidez 338

triagem 332, 332q

Retinopatia pré-proliferativa, diabética 332

Retinopatia proliferativa, diabética 332

Reto, adenoma viloso do 54-55

Retrovírus

definição 900

vetores para terapia genética 898

Revisão sistemática 26

Riboflavina (vitamina B₂) 189

avaliação baseada em dados laboratoriais 200

deficiência 189

Rifampicina, monitoramento terapêutico de fármacos 805

Rim em ferradura 125

Rim(ns)

ações do paratormônio no 96

anatomia 125-128

anomalias em crianças com desordens de desenvolvimento sexual 425

conservação de proteína 153-156

controle do débito de água 31-32

controle do débito de potássio 34

controle do débito de sódio 29-31, 129

danos, pelo diabetes 303-304

desenvolvimento 497-498

doenças que afetam 131. *Ver também* Doença renal

excreção de bicarbonato, alcalose não respiratória 82-83

excreção do íon hidrogênio. *Ver* Excreção do íon hidrogênio

fluxo de cálcio 94-95, 94f. *Ver também* Cálcio, análise da manipulação tubular

fluxo sanguíneo *Ver* Fluxo sanguíneo renal

função. *Ver* Função renal

homeostasia do magnésio 119, 119f. *Ver também* Magnésio, reabsorção tubular renal

macroscopia 125

manifestações do hipertireoidismo 397

manifestações do hipotireoidismo 403

microestrutura 125-128, 126f

reabsorção de fosfato 111f, 111-114

resposta à arginina vasopressina 32, 32f

resposta ao estresse 413

Rimonabanto 207

Rinorreia, líquido cefalorraquidiano 683, 683f

Risedronato 632, 646f

RNA (ácido ribonucleico) 872
RNA mensageiro (RNAm) 873, 874f
definição 900
RNA polimerase 873
Rodopsina 186-187
Rosiglitazona 321
Rubeose da íris 332

S

S100B como marcador de melanoma 863
Sais biliares 228, 240
sais de potássio 58, 58t
Sais, potássio 58, 58t
Salbutamol, tratamento da hipercalemia 61
Salicilatos
associação a hipoglicemia 353. *Ver também* Ácido acetilsalicílico (Aspirina®)
Salina
tratamento da alcalose não respiratória 83
tratamento da cetoacidose diabética 335
tratamento da deficiência de sódio 37t
Saliva 218
amilase 224
monitoramento terapêutico de fármacos 795
Sangramento
como causa de anemia 535
na deficiência de vitamina K 188-189. *Ver também* Hemorragia
Sangue 526
captação de oxigênio. *Ver* Captação de oxigênio
coagulação. *Ver* Contagem sanguínea total (CST)
doação 521
glicose. *Ver* Glicose, grupos sanguíneos 522, 522t
periférico, como fonte de células-tronco 613
pH 66
produtos 524
testes de cetonas 304-306
transusão. *Ver* Transusão sanguínea; Hematologia
Sangue do cordão umbilical, como fonte de células-tronco 613t
Sangue periférico, como fonte de células-tronco 613, 613t
Sarcoidose 374
Sarcômero 663f, 761
Secreção ectópica de hormônio. *Ver* Hormônio(s)
Sede
beber água compulsivamente 42, 699
controle não osmótico 33
deficiência de água com 45
deficiência de água sem 45-47, 45f
excessiva. *Ver* Polidipsia
na hipernatremia aguda 39
na lesão renal crônica 148
no diabetes insípido 40-41, 41f
osmorregulação 33, 32f
patológica 42
Sedimento, urina 132
Segmento jejunal, diversão urinária 56, 60
Segmentos ileais, diversão urinária 56
Selênio 193
avaliação baseada em dados laboratoriais 201
deficiência 193
fontes alimentares 193
toxicidade 193
Selvagem, definição 900
Seminoma 463, 858
acompanhamento de longo prazo 855
diagnóstico 858
prognóstico 859t
teratoma vs. 858. *Ver também* Tumores de células germinativas
Sensibilidade 17-18, 17t
Sepse
como causa de delírio 693
definição 417q
e hipoglicemia 354

tratamento 418

imunomodulação 419

suporte de órgãos 418

Septicemia bacteriana, hipoglicemia associada 354

Sequenciamento iônico-semicondutor 887

Serotonina 206

alimentos ricos em 834q

controle do apetite 206

metabolismo 833, 833f

Sertralina

monitoramento terapêutico de fármacos 803

overdose 828

Sexo. *Ver* Gênero

SGLT1 (cotransportador de glicose 1 dependente de sódio) 172, 281, 281t

Shunt de Rapoport-Luebering 528, 529f

Sialoproteína, osso 620, 620t

Sibutramina 207

Sildenafil 469

Simporter sódio-iodo 383-384

Sinal na translucência nucal (TN) 452-453

Sinalização intracelular, função do cálcio 93

Síndrome agonista da serotonina 813t

Síndrome anticolinérgica 813t

Síndrome antimiotótica 813t

Síndrome carcinoide 230

características clínicas 832-833, 833q

Síndrome colinérgica 813t

Síndrome coronária aguda (ACS) 759, 760f, 765

elevação não ST 760f, 765

tratamento 765, 765f. *Ver também* Lesão do miocárdio, aguda; Infarto do miocárdio

Síndrome coronária aguda com elevação não ST (SCAsST). *Ver* Síndrome coronária aguda (SCA)

Síndrome da angústia respiratória (SARA) 496-497, 496q

tratamento 497

Síndrome da ataxia/tremor associado ao X frágil 718

Síndrome da deficiência de fosfato aguda 116, 117t

Síndrome da desmielinização osmótica 52

Síndrome da diarreia aquosa-acloridria hipocalêmica (VIPoma) 54-55

Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS) 417, 417q

Síndrome da dor crônica, na porfiria aguda 550

Síndrome da hepatite neonatal 251

Síndrome da hiper IgM ligada ao X 591

Síndrome da hipoglicemia pancreatogênica não insulínica (NIPHS) 350

Síndrome da insensibilidade completa ao androgênio (CAIS) 434t, 436-437, 466

Síndrome da insensibilidade parcial ao androgênio (PAIS) 427-428, 434t, 436-437, 466

Síndrome da insulina autoimune 351

Síndrome da mão diabética 658

Síndrome da morte súbita do adulto (SADS) 909

Síndrome da quilomicronemia 735, 744-745

Síndrome da realimentação 115, 209, 214

identificação de pessoas com risco aumentado para desenvolver 214, 215q Valor de mudança de referência, 14, 15

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) 167, 417, 417q

Síndrome da ressecção transuretral da próstata (TURS) 48

Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) 48-49, 50q

Síndrome da somatostatina 225

Síndrome das células falciformes 49-50

Síndrome de Allan-Herndon-Dudley 385

Síndrome de Alstrom 204t

Síndrome de Angelman 879

Síndrome de Bardet-Biedl 204t

Síndrome de Bartter 56

alcalose não respiratória 84

Síndrome de Bruck 648, 647t

Síndrome de Carpenter 204t

Síndrome de Conn, diabetes secundário 300

Síndrome de Crigler-Najjar 250, 505

Síndrome de Cushing

dependente de ACTH. *Ver* Síndrome de Cushing dependente do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

características clínicas 370

depressão e 695-696

diabetes secundário 298, 300

diagnóstico e diagnóstico diferencial 370-373, 372f, 450

imagem 373

teste do hormônio liberador de corticotrofina 372, 380

obesidade e 205

reavaliação após cirurgia de hipófise 373

subclínica 377

tratamento 373

Síndrome de Cushing 372, 380

Síndrome de Cushing dependente do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

contexto clínico 372

diagnóstico diferencial 371, 372f. *Ver também* Síndrome de Cushing

Síndrome de Diamond-Blackfan 535

Síndrome de DiGeorge 502, 591

Síndrome de Down 695

triagem 452-453, 453q, 888

Síndrome de Dubin-Johnson 250, 560

na gravidez 268

Síndrome de Ehlers-Danlos 646-648, 647t

Síndrome de emaciação, pacientes com câncer 842

Síndrome de Fanconi 80, 176, 636q

causas 176, 176q

Síndrome de Frasier 436

Síndrome de Froin 680-681

Síndrome de Gilbert 249, 250, 251, 505

Síndrome de Gitelman 56

alcalose não respiratória 84

hipomagnesemia 120t

Síndrome de Goodpasture 598, 598t

Síndrome de Gordon 60-61, 61t, 781t, 783t

Síndrome de Guillain-Barré 688-689, 710

anticorpos associados à 710q

Síndrome de hiperestimulação ovariana (SHEO) 450

Síndrome de hiperinsulinemia. *Ver* Síndrome metabólica

Síndrome de Hurler (mucopolissacaridose tipo I) 473, 485t

Síndrome de Kallmann 367, 375, 439, 465

Síndrome de Kearns-Sayre 671, 673

Síndrome de Kenny-Caffey 107t

Síndrome de Klinefelter 440, 465

Síndrome de Lambert-Eaton 838

Síndrome de Lance-Adams 705

Síndrome de Laron 375

Síndrome de Lesch-Nyhan 655

mapeamento genético 872f

Síndrome de Li-Fraumeni 896

Síndrome de Liddle 57, 781t, 783t

Síndrome de lise do tumor 114, 115, 840

Síndrome de McCune-Albright 437-438

Síndrome de Nelson 695-696

Síndrome de Pendred 404

Síndrome de Prader-Willi 204t, 879

Síndrome de Rabson-Mendenhall 286

Síndrome de Reaven. *Ver* Síndrome metabólica

Síndrome de Reye 507

Síndrome de Rotor 250, 560

Síndrome de Schmidt 596t

Síndrome de Sheehan 374

Síndrome de Sjögren 600, 600t, 653, 654t

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz 473

Síndrome de Strachan 713

Síndrome de Swyer 436

Síndrome de Turner 440

tratamento 440

Síndrome de von Hippel-Lindau 837

Síndrome de Waardenburg 878

Síndrome de Wermer. *Ver* Neoplasia endócrina múltipla (MEN), tipo 1

Síndrome de Wernicke-Korsakoff 189, 704

Síndrome de Williams 502

Síndrome de Wolfram 40-41

Síndrome de Zellweger 473, 506

Síndrome de Zieve 540

Síndrome de Zollinger-Ellison 56, 219, 835

Síndrome DIDMOAD 40-41

Síndrome do eunuco fértil 465

Síndrome do eutireoidismo doente 388, 696, 697

Síndrome do intestino curto 215
Síndrome do intestino irritável (SIR) 692
 concentração fecal de calprotectina 230
 prevalência 217
 supercrecimento bacteriano no intestino delgado 222
Síndrome do leite alcali 103t
Síndrome do osso faminto 641, 643
Síndrome do ovário policístico (PCOS)
 critérios de diagnóstico 449
 diabetes secundário 300
 hiperprolactinemia 369
 hirsutismo 450
 imagens ultrassonográficas 444f
 oligomenorreia/amenorreia 448
 risco de síndrome de hiperestimulação do ovário 450
 tratamento 449
Síndrome do peito agudo 568
Síndrome do tumor maxilar-hiperparatireoidismo 101, 102t, 837
Síndrome do túnel do carpo
 na acromegalia 712
 no hipertireoidismo 712
 no hipotireoidismo 339, 712
Síndrome do X frágil, mapeamento genético 872f
Síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas) 268, 454, 476-477, 786
Síndrome hemolítica urêmica 512-514, 514f, 540
Síndrome hepatorenal (HRS) 140, 266
 diagnóstico diferencial 266, 266t
Síndrome intermediária 823
Síndrome metabólica 782
 associação ao diabetes tipo 2 294-295, 696
 como fator de risco para doença cardiovascular 775, 776f
 definição 775, 776t
 depressão e 696
 prevalência 775
Síndrome nefrótica 158-161
 causas 158t
 definição 158
 excesso de sódio 38
 hiperlipidemia na 750
Síndrome opioide 813t
Síndrome paraneoplásica humoral 838
Síndrome POEMS 711
Síndrome poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) 106, 107t, 596t
Síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPGA-1) 106
Síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (SPGA-2) 106
Síndrome pós-prandial 355
Síndrome simpatomimética 813t
Síndrome urêmica 130, 143-145
 características clínicas 143q, 144
 definição 142
Síndrome X. *Ver* Síndrome metabólica
Síndromes comportamentais 692t
Síndromes de insensibilidade ao androgênio 466
 completa 434t, 436-437, 466
 parcial 427-428, 434t, 436-437, 466
Síndromes de obesidade pleiotrópicas 204, 204t
Síndromes paraneoplásicas 838-840
 humorais 838
 neurológicas 715, 715t, 838
Síndromes paraneoplásicas neurológicas 838
Síndromes poliendócrinas autoimunes (APS) 596-598, 596t
Síntese de imunoglobulina intratecal 681
Síntese de metalotioneína 192
Sirolimus 151, 613t
 monitoramento terapêutico de fármacos 807
Sistema articular 651-652
 desordens. *Ver* Desordens articulares
Sistema cardiovascular 758
 artérias, estrutura e função 762, 762f
 doença. *Ver* Doença cardiovascular (CVD)
 funções 758
 músculo cardíaco 761-762, 761f

Sistema circulatório. *Ver* Sistema cardiovascular
Sistema de canais haversianos 617-618
Sistema de estadiamento de Dukes 855, 855t
Sistema de estadiamento Model for End Stage Liver Disease (MELD) 252
Sistema de mutação refratária de amplificação (ARMS), análise genética na fibrose cística 890-891, 891f
Sistema imune 572-588
 adaptativo. *Ver* Sistema imune adaptativo. *Ver* Complemento
 citocinas. *Ver* Citocinas
 desenvolvimento da imunidade 588-589, 588f
 doenças 588-601
 alergias. *Ver* Alergias
 características clínicas 614t
 deficiência imune. *Ver* Deficiência imune
 doenças autoimunes. *Ver* Doenças autoimunes
 doenças malignas das células B. *Ver* Doenças malignas das células B
 infecção. *Ver* Infecção(ões)
 investigação 614t, 615-616
 sepsse. *Ver* Sepsse
 inato 573-574, 574f
 mecanismos de danos imunológicos 587
 proteínas de fase aguda. *Ver* Proteínas de fase aguda
Sistema imune adaptativo 574-582, 574t
 ativação imune celular 582
 células 574, 574t, 575t, 576f. *Ver também* Leucócitos (WBCs)
 mediadores solúveis 574, 574t
 reconhecimento do antígeno 578-582
 tecido linfoide 574, 574t, 575f
Sistema imune inato 573-574, 574f
Sistema locomotor
 manifestações do hipertireoidismo 397
 manifestações do hipotireoidismo 403
Sistema nervoso
 efeito de acidose 76. *Ver também* Sistema nervoso central (SNC)
Sistema nervoso autônomo (SNA), resposta ao estresse 411-412, 412f
Sistema nervoso central (SNC)
 ações da insulina 285t
 complicações relacionadas ao envenenamento 817
 desordens
 inflamatória 719
 investigação bioquímica 686-688
 investigação não bioquímica 685-686, 685q
 efeitos da acidose 76
 efeitos da hipercapnia 81
 infecções agudas 686
 infecções crônicas 686-687
 manifestações de porfiria aguda 549-550
 manifestações do hipertireoidismo 397
 manifestações do hipotireoidismo 402-403
Sistema nervoso periférico
 manifestações do hipertireoidismo 397
 manifestações do hipotireoidismo 402-403
Sistema renina-angiotensina-aldosterona 29-30, 30f
 na gravidez 38
 no edema idiopático 39
Sistema reprodutor
 manifestações do hipertireoidismo 397
 manifestações do hipotireoidismo 403, 449
Sistema respiratório
 manifestações do hipertireoidismo 397
 manifestações do hipotireoidismo 403
Sistema reticuloendotelial, remoção de eritrócitos 528
Sistema simpático-adrenomedular, ativação na hipoglicemia aguda 327
 falha 327
Sistemas de informação 23-24
Sistemas de tratamento de qualidade 23
Sitosterol 778
β-Sitosterolemia 711
Sódio
 apetite 31
 cálculo da deficiência na hiponatremia hipovolêmica 62
 composição do fluido extrarrenal 35t
 composição dos fluidos corporais 29t

concentração

humor vítreo, pós-morte 906

plasma. *Ver* Sódio, concentração plasmática

concentração plasmática. *Ver* Sódio, concentração plasmática

controle renal o débito 29-31, 129

deficiência. *Ver* Deficiência de sódio

depressão esperada na hiperglicemia induzida por hiponatremia, estimativa 63

excesso. *Ver* Excesso de sódio

excreção fracionada de 905, 906q

excreção urinária 29

doença renal crônica 35, 148, 148f

hiponatremia 51

poliúria noturna 44-45, 44f

fluido extracelular 29-31, 29t, 129

humor vítreo, bioquímica pós-morte 907t

ingestão alimentar 29

efeito na excreção aldosterona:renina 784

efeito na excreção de cálcio 95

hipocalemia e 39

no diabetes 311

risco de doença cardiovascular e 777

intoxicação da água, estimativa 63

manipulação tubular renal 170, 171, 171t

metabolismo, desordem 34-40

deficiência de sódio. *Ver* Deficiência de sódio

excesso de sódio. *Ver* Excesso de sódio

retenção

em pacientes com diabetes e hipertensão 294

na formação da ascite 264

na lesão renal crônica 148

na síndrome hepatorenal 266

Sódio, concentração plasmática 29

diferença crítica 16t

metas analíticas 11t

na hiponatremia 47

na poliúria 42

no envenenamento 902t

variação biológica 11t

variações analíticas 11t

Solanina 191

Solução de cloreto de sódio hipertônica 39

Solução de Hartmann 37t

Solução de Ringer 37t

Soluções de ácido glicurônico-citrato 121

Somatostatina 358

análogos, tratamento da acromegalia 370

inibição da liberação do hormônio estimulante da tireoide 387, 387f

secreção ectópica 839t

Somatostatinoma 231

Sondas

definição 900

hidridização 879-881

Sorbitol 301

fisiopatologia da neuropatia diabética 709-710

Sortilinas 732, 741

Southern blotting 880

definição 900

SOX9 420-421

Splicing 873

Subnutrição 202

dietas terapêuticas 211t. *Ver também*

Má nutrição

Substância de inibição Mülleriana. *Ver* Hormônio anti-Mülleriano (AMH)

Substância que interferem de forma semelhante à digoxina (DLIS) 801

Substâncias de redução urinária, nas doenças metabólicas hereditárias 482-483

Subunidade ácido-lábil (ALS), na hipoglicemia relacionada ao tumor 287, 350

Succinato desidrogenase 671, 673

Succinilcolina, hipercalemia de redistribuição e 59

Suco de fruta, conteúdo de potássio 58, 58t

Suco gástrico, composição de fluido 35t

Suco pancreático, composição do fluido 35t

Sucrasede-isomaltase 224

Sucrose 223-228
risco de doença cardiovascular e 777

Sudorese
excessiva, depleção de potássio 54
perda de cálcio 95
perda de magnésio 119

Suicídio por envenenamento 811

Sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS)
no gênero feminino 448
elevado, no hirsutismo 450
produção, na puberdade 422

Sulfonato de 2,3-dimercaptopropana (DMPS) 823

Sulfonilureias 320-321
efeitos adversos 320-321
hipoglicemia 347-348, 353
indicações e uso clínico 321
mecanismo de ação 320

Suor
composição do fluido 35t
conteúdo de fosfato 110

Supercrescimento bacteriano no intestino delgado 222
causas 222
definição 222
diagnóstico 222
sintomas 222

Supercrescimento bacteriano, intestino delgado. *Ver* Supercrescimento bacteriano no intestino delgado

Superfamília do fator de necrose tumoral 586t

Suplementação com cofator, tratamento da doença metabólica hereditária 490, 490t

Suplementação de vitamina D 98
na osteomalácia fosfopênica 637
na osteopenia da prematuridade 503
na osteoporose 631
na síndrome nefrótica 160-161
no hiperparatireoidismo 642-643

Suplementos alimentares 210-212

Suporte de órgãos, pacientes em choque 418-419

Suporte nutricional 212-215
alimentação enteral 213
doença metabólica hereditária 494
indicações 212, 213q
parenteral. *Ver* Nutrição parenteral

Suporte respiratório 92
angústia respiratória em neonatos 497
no envenenamento 817
pacientes em choque 418

Suporte ventilatório. *Ver* Suporte respiratório

Supressão suprarrenal, tratamento com esteroides associada, avaliação 365-366

Suprimento de precursores, tratamento da doença metabólica hereditária 487-488

Surfactante 496
administração neonatal 497
síntese fetal 453-454, 496
imaturo em neonatos pré-termo 496

Surviving Sepsis Campaign (SSC) 418

SvO₂ (saturação de oxigênio venoso misto) 90
medição 91

T

Tabagismo
como fator de risco para doença cardiovascular 773
efeito na densidade mineral óssea 629

Tacrolimus 613t
monitoramento terapêutico de fármacos 807

Tadalafil 469

Talassemia(s) 562, 563, 564-566
diagnóstico laboratorial 569-571, 569t, 570f
epidemiologia 562, 563f, 564
 α -talassemia 564-565, 564t, 571
 β -talassemia 564, 565-566, 566q, 566t, 569-571

Tálio, antídoto 818t

Tamoxifeno
como causa de hipercalemia 103t

- hiperlipidemia associada 752
- Tamponamento 66-67, 68
 - acidose não respiratória 74-75
 - acidose respiratória 80-81
 - alcalose não respiratória 82
 - alcalose respiratória 84
 - amônia 67
 - bicarbonato 66-67
 - fosfato 67
 - hemoglobina 67, 67f
 - proteínas plasmáticas 67
- Tanatoquímica 902q. *Ver também* Bioquímica pós-morte
- Taq polimerase 881, 882f
- Taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN) 497
- Taquipneia, transitória do recém-nascido 497
- TATA box 873
- Tau fosforilada 682
- Tau-transferrina 683
- Taxa de controle respiratório (TCR) 673
- Taxa de eliminação constante 791
- Taxa de extração hepática 247-248
- Taxa de filtração glomerular (TFG) 128
 - albumina 154-155, 161
 - alcalose não respiratória 82
 - em neonatos 498, 499
 - estimada (eTFG) 135
 - definição de DRC 135-136, 136t
 - fatores que afetam 128q
 - medição 132-137, 133t
 - concentração plasmática de creatinina 133-134, 134f
 - eliminação da creatinina. *Ver* Eliminação da creatinina
 - eliminação da insulina 133, 133t
 - técnicas isotópicas 136-137
 - na gravidez 454
 - retenção de potássio e 59
 - sódio 29, 129. *Ver também* TmP/TFG
- Taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) 510
 - como marcador de resposta de fase aguda 611, 660
- Taxa metabólica basal (TMB), cálculo 198, 198f
- Taxas de probabilidades 20-21
- Tecido adiposo
 - ações da insulina 285t
 - lipólise 732
- Tecido linfoide 574, 574t, 575f
- Tecido linfoide associado à mucosa (MALT) 574
- Tecido linfoide associado ao intestino (GALT) 574
- Tecido tireoidiano ectópico 398t, 401
- Técnica de leucócitos marcados com índio 111, 225
- Técnica de oligonucleotídeos específicos de alelos (ASO) 881, 883f
 - método reverso 883-884
- Técnicas com radionuclídeo, avaliação da função renal 131
- Técnicas de amostras tecidual, fetal 453, 453f, 453t
- Técnicas de eliminação, envenenamento 819
- Técnicas de imagem
 - adenoma produtor de aldosterona 784
 - avaliação da função renal 131
 - desordens do sistema nervoso central 685-686
 - glândula hipófise (pituitária) 367
 - glândula tireoide. *Ver* Glândula tireoide. *Ver também* Técnicas de imagem específicas
 - lesão renal aguda 139
 - localização do feocromocitoma 786
 - localização do gastrinoma 219
 - localização do insulinoma 349
 - pancreatite crônica 221
 - tumores carcinóides 834
- Técnicas de separação, lipoproteínas 753-754
- Técnicas isotópicas, medição da taxa de filtração glomerular 136-137
- Teicoplanina, monitoramento terapêutico de fármacos 804
- Telarca 423
 - prematura 438
- Telopeptídeos, colágeno 625-626, 625f, 644, 646
- Temperatura corporal, tratamento no envenenamento 793

Tempo de protrombina (PT) 519, 520t
testes de função hepática 246, 252t

Tempo de trombina (TT) 519, 520t

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) 519, 520t

Tendão xantomata, na hipercolesterolemia familiar 746, 746f, 747f

Teofilina
envenenamento 815t, 827
monitoramento terapêutico de fármacos 806
tratamento 827

Teoria da peneira molecular 154-155

Teoria das duas células 447

Terapia agonista com dopamina
acromegalia 370
efeitos adversos 370
monitoramento da resposta 370
prolactinomas 369

Terapia com quelação
no envenenamento por chumbo 818t, 823
no envenenamento por ferro 818t, 822

Terapia com UV, protoporfiria eritropoiética 558

Terapia de diminuição da glicose, diabetes 315-325
cirurgia bariátrica 296, 324
controle glicêmico intenso 325
imunoterapia 325
inibidores da alfa-glicosidase 324
inibidores DDP-4. *Ver* Inibidores da dipeptidil peptidase IV (DDP-4)
insulina. *Ver* Insulinoterapia
meglitinidas. *Ver* Meglitinidas
metformina. *Ver* Metformina
sulfonilureias. *Ver* Sulfonilureias; Diabetes melito, tratamento
transplante de células da ilhota 324
transplante pancreático 324
 γ -análogos do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo. *Ver* Tiazolidinedionas

Terapia de reposição de estrogênio 379. *Ver também* Terapia de reposição hormonal (TRH), mulheres pós-menopausa

Terapia de reposição de fluidos
cetoacidose diabética 335
deficiência de sódio 37, 37t
estado hiperglicêmico hiperosmolar 336-337
hipernatremia 46
lesão renal aguda, pré-renal 139

Terapia de reposição de glicocorticoide após cirurgia da hipófise 366
monitoramento 377
síndrome de Cushing 373

Terapia de reposição de hormônios da tireoide 379, 405-406
fármacos/drogas que afetam 389-390, 406
na gravidez 388

Terapia de reposição de testosterona 379, 466-467

Terapia de reposição hormonal (TRH)
doença hipofisária, monitoramento 378
doença suprarrenal, monitoramento 378
mulheres pós-menopausa 456-457, 458-459, 632
cardiopatia e 459
efeitos adversos 469
efeitos metabólicos 458
hiperlipidemia associada 751
resposta bioquímica 633, 633f
tratamento da osteoporose 459, 632. *Ver também* hormônios específicos

Terapia de reposição renal
doença renal crônica 150-151. *Ver também* métodos específicos
lesão renal aguda 142

Terapia genética 897-899
células-tronco na 898
doença metabólica hereditária 492
hemofilia 898
no câncer 899
porfirias eritropoiéticas 556
vetores na 898
 β -talassemia 566

Terapias imunomoduladoras, pacientes em choque 419

Teratógenos, retinol 187

Teratoma
seminoma vs. 858

testicular 463. *Ver também* Tumores de células germinativas

Teriparatida 632

Teste antiglobulina indireto (TAI) 522

Teste com exercícios, antebraço 670, 676

Teste com exercícios, avaliação da reserva de hormônio do crescimento 363

Teste curto de estimulação com tetracosactídeo 361, 362, 365, 380

Teste da clonidina, avaliação da reserva de hormônio de crescimento 363

Teste da metirapona 362

Teste da proteína da matriz nuclear 23 852

Teste da refeição mista 345

Teste de absorção de xilose 225

Teste de acidificação urinária 181

Teste de aglutinação do látex 511

Teste de antiglobulina direto 541

Teste de auto-hemólise 541-542

Teste de carga de água 64, 64*t*
interpretação 64

Teste de carga do alopurinol 485

Teste de Chase-Aurbach 122

Teste de Coombs 541

Teste de desafio à penicilamina 272

Teste de Ellsworth-Howard, modificado 108, 122

Teste de estresse à insulina (IST) 361, 362, 379
avaliação da reserva do hormônio do crescimento 362-363
contra-indicações 361, 362-363

Teste de exercício do antebraço 670, 676

Teste de infusão de dopamina, diagnóstico da acromegalia 370

Teste de jejum prolongado 343-345

Teste de Kleihauer 524, 524*f*

Teste de ligação da eosina-5 maleimida (EMA) 542

Teste de privação de água 42, 63, 364, 380
interpretação 43, 63, 380
protocolo 43, 63, 64*t*, 380

Teste de Rosen Waaler 660

Teste de Schilling 535

Teste de Schumm 541

Teste de supressão com alta dose de dexametasona 372

Teste de supressão com baixa dose de dexametasona baixa 371

Teste de supressão da dexametasona noturna 371

Teste de supressão de desoxiuridina 535

Teste de supressão de dexametasona
alta dose 372
baixa dose 370-371
overnight 371
pacientes deprimidos 696

Teste de tolerância à glicose (TTG)
diagnóstico de acromegalia 370, 380
intravenoso 308
oral. *Ver* Teste oral de tolerância à glicose (TOTG)

Teste de tolerância à insulina (ITT). *Ver* Teste de estresse à insulina (IST)

Teste de tolerância à lactose 225

Teste de tumescência noturna 469

Teste do clomifeno 363-364, 464, 470

Teste do corante de Rose Bengal 251

Teste do glucagon 345, 361
avaliação da reserva do hormônio do crescimento 363

Teste do nitroprussídeo-cianeto 483

Teste do perclorato 396

Teste do suor, fibrose cística 891

Teste do tetracosactídeo 361, 362, 365, 380

Teste intravenoso de tolerância à glicose (TTGIV) 308

Teste oral de tolerância à glicose (TOTG) 287, 288*q*, 306
acromegalia, monitoramento da resposta ao tratamento 370
triagem de diabetes gestacional 297*q*

Teste respiratório com hidrogênio 223

Teste respiratório de trioleína ¹³/₁₄C 229

Teste respiratório do C-glicocolato 223

Teste secretina-pancreozimina 220

Teste Synacthen 361, 362, 365, 380

Teste triplo 452, 453

Testes com tiras, cetonas no sangue 304-306

Testes cutâneos 594, 594*t*

- Testes da cetona 304-306, 329, 334
 - nas doenças metabólicas hereditárias 480, 482
- Testes da função dinâmica 63-64
- Testes de coagulação 518-520
 - interpretação 520-521, 520t
- Testes de compatibilidade (*crossmatching*) 523
- Testes de eliminação, função hepática 247-248
- Testes de exercício aeróbicos 671
- Testes de fragilidade osmótica 541
- Testes de função da tireoide 391
 - alterações significativas 393-394
 - em transtornos psiquiátricos 697
 - depressão 696, 697
 - transtorno de estresse pós-traumático 696
 - transtornos de ansiedade 694
 - interpretação 390t, 393
 - medição de hormônio livre 391
 - considerações teóricas 391
 - métodos 391
 - nomenclatura dos testes 392
 - validade de métodos comerciais 391-392
 - medição de hormônio total 392
 - medição de TSH. *Ver* Hormônio estimulante da tireoide (TSH), medição
 - testes mistos 394
 - uso seletivo 392
 - variações de referência 393-394
- Testes de função hepática 235, 240-249
 - ácido biliar 247
 - alterações relacionadas à gravidez 267-268
 - anormal, em pacientes assintomáticos 251-252
 - anormalidades associadas à nutrição parenteral 269
 - anormalidades associadas à infecção bacteriana 269
 - aplicações 240
 - atividade das enzimas plasmáticas 243-246
 - aminotransferases. *Ver* Aminotransferases
 - fosfatase alcalina. *Ver* Fosfatase alcalina (ALP)
 - glutathione S-transferase 245
 - na doença hepática alcoólica 262
 - na gravidez 267-268
 - γ -glutamyltransferase. *Ver* γ -Glutamyltransferase
 - avaliação quantitativa 247-248
 - função na avaliação de prognóstico 252-253
 - metabolismo da bilirrubina e pigmento biliar 241-243, 252
 - na cirrose biliar primária 261
 - na doença hepática neoplásica 268
 - na encefalopatia hepática 704
 - na hepatite aguda 254-255
 - viral 256
 - na hepatite crônica 258
 - na insuficiência hepática aguda 257
 - nas doenças metabólicas hereditárias 482
 - normal, na presença de doença hepática 252
 - proteínas plasmáticas 246-247
 - albumina 246
 - ceruloplasmina 247
 - fatores de coagulação 246
 - imunoglobulinas 247
 - reagentes de fase aguda 247
 - transferrina 246-247
 - α 1-antitripsina 246
 - α -fetoproteína 246
 - testes de eliminação 247-248
 - testes sorológicos para fibrose hepática 248-249
 - usos 249-251
- Testes de função pancreática 220-222
 - direta/invasiva 220
 - escolha para pancreatite 233
 - não invasiva 220-222
- Testes de liberação hormonal 363
- Testes de provocação, hipoglicemia 343-345
- Testes fecais
 - excreção de lipídeos 229

função pancreática 221
inflamação intestinal 229-231
sangue oculto 230, 855

Testes no local 12, 26-27

áreas de preocupação 27
monitoramento terapêutico de fármacos 797
vantagens 26

Testes para anticorpos

anemia perniciosa 535
infecções crônicas do SNC 686-687

Testes respiratórios

^{13/14}C-trioleína 229
bactérias do intestino delgado 223
Helicobacter pylori 219

Testículos 461-463

células de Leydig. *Ver* Células(s) de Leydig
células de Sertoli. *Ver* Células(s) de Sertoli
desenvolvimento 420-421, 421f
falha na descida (criptorquidismo) 465
função. *Ver* Função testicular
hiperfuncionante autônomo 438
tamanho, alterações puberais 423f, 424
tumores de células germinativas. *Ver* Seminoma

Testosterona 267

ações biológicas 461-462, 462t
concentração, plasma
alterações relacionadas à idade 467
avaliação da função hipofisária 359-360
elevada no gênero feminino, hirsutismo e 450
límitrofe, interpretação 375
na cirrose 267, 267t

deficiência

efeito no metabolismo do cálcio/osso 99
relacionada à idade 467

em desordens de desenvolvimento sexual XY. *Ver* Desordens de desenvolvimento sexual XY

fetal 420-421, 461-462, 462t

no gênero feminino 448

hirsutismo e 450

secreção 462

na puberdade 422

síntese 462

teste de estimulação da gonadotrofina coriônica humana 430, 431f

testículos fetais 420-421

Tetra-hidrocanabinol 826

Tetra-hidrofolato (THF) 532, 533f

Thevetia 822, 830

Tiamina (vitamina B₁) 189, 712

avaliação baseada em dados laboratoriais 199

Tiazolidinedionas 321-322

efeitos adversos 322

mecanismo de ação 321-322

risco de hipoglicemia 348

Tibolona 459

Timo 574

Tiopurina S-metiltransferase (TPMT) 889

Tiques 717

Tireoide peroxidase (TPO) 383, 383f, 384

anticorpos 394

medição 596

passagem transplacentária 388

inibição por fármacos/drogas 384

Tireoidectomia

tratamento da doença de Graves 400

tratamento do câncer de tireoide 408

câncer medular de tireoide 837

Tireoidite 406-407

De Quervain 407

Hashimoto. *Ver* Hashimoto doença

pós-parto 407

produzindo hipertireoidismo 406-407

Riedel 407

Tireoidite de De Quervain 407

Tireoidite de Riedel 407
Tireoidite pós-parto 407
Tireoidite silenciosa 406
Tireotoxicose
 associação ao diabetes 300, 301-301
 paralisia periódica hipocalêmica com 54
 sinais oculares 398t
Tireotoxicose artificial 398t, 401
Tireoxina (T4) 358
 alterações relacionadas à gravidez 388
 alterações relacionadas à idade 387
 desiodação extratireoidiana 385
 estrutura 382f
 interpretação de testes de função da tireoide 390t
 livre, medição 391
 alterações significativas 393-394
 considerações teóricas 391
 métodos 391
 variações de referência 393
 resposta ao estresse 413
 secreção 383f, 384
 síntese 382, 383, 383f
 terapia de reposição. *Ver* Terapia de reposição de hormônios da tireoide
 total, medição 392
 alterações significativas 393-394
 variações de referência 393
 transportadores 385
 transporte no sangue 384. *Ver também* Hormônio(s) da tireoide
 variações de referência 393
Tirócitos 382, 382f
 processos bioquímicos 383-384, 383f
Tioglobulina (Tg) 383, 383f
 anticorpos para 394-395, 869
 bioquímica pós-morte 907t
 como marcador tumoral 847t
 monitoramento do câncer de tireoide 408, 849t, 869
 medição 394
 requisitos analíticos e relatos 851t, 869
Tirosina, metabolismo 274f
Tirosinemia 274, 274f
Tirosinemia tipo I 274, 473-474, 492-493, 506-507
 neonatal 506
 tratamento 492-493, 493f, 506
Tirosinemia tipo II 274
Tirosinemia tipo III 492-493, 493f
TmP/TFG (máximo tubular de fosfato /taxa de filtração glomerular) 112
 estimativa 112, 114, 123, 123f
 fatores que regulam 112, 112t
 na hiperfosfatemia 114
 na hipofosfatemia 116
Tobramicina, monitoramento terapêutico de fármacos 804
 α -Tocoferol 187, 187f. *Ver também* Vitamina E
Tolerância à glicose
 na gravidez 455
 prejudicada. *Ver* Problemas de tolerância à glicose (PTG)
Tolvaptan 52
Tomografia computadorizada (TC)
 glândula hipófise (pituitária) 367. *Ver também* Técnicas de imagem
 lesão renal aguda 139
Tonicidade 28
Toxicidade do cobalto 823
Toxicodinâmica 810
Toxinas
 interação com sistemas biológicos. *Ver* Envenenamento
 urêmicas 144, 144q, 146-147
Toxinas urêmicas 144, 144q, 146-147
TP53 896
Trabalho de parto/parto 456
 monitoramento fetal 454
 pré-termo 456
Traço, definição 900
Transaminases. *Ver* Aminotransferases

Transcobalaminas 532
Transcrição 873, 874f
definição 900
Transcriptase reversa 880-881
reação em cadeia da polimerase (PCR) 881
Transcriptômica 899
Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) 205, 206, 835
Transfecção, definição 900
Transferrina 246, 530
concentração plasmática, na subnutrição/desnutrição 197
concentração sérica, medição 531
deficiência de carboidrato 246-247, 262
líquido cefalorraquidiano 679-680, 680f, 680t
na hemocromatose/sobrecarga de ferro 246, 270-271
receptor sérico, medição 531
saturação 531
testes de função hepática 246-247
Transferrina deficiente de carboidrato (CDT) 246-247, 262
Transformação, definição 900
Transfusão de plaquetas, na sepse grave 418
Transfusão sanguínea 521-525
doadores universais 521
doença da célula falciforme 568
painel de identificação de anticorpos 522
produtos do sangue 524
prova cruzada 523
reação hemolítica, investigação 523
receptores universais 521
regulação 525
riscos 525
testes laboratoriais 523
tratamento da β -talassemia 565
Transfusão, sangue. *Ver* Transfusão sanguínea
Transglutaminase 223
Transições 874, 875f
Translação 874, 874f
definição 900
Transplante
questões imunológicas 612-613, 612q. *Ver também* tipos específicos
Transplante de células das ilhotas 324
Transplante de células-tronco 613
complicações imunológicas 612q. *Ver também* Transplante de medula óssea
Transplante de células-tronco do sangue periférico (PBSCT) 613
Transplante de fígado 252, 275-277
acompanhamento intermediário 276
avaliação pré-operatória 276
critério laboratorial 257
indicações 275
insuficiência tardia do enxerto 277
monitoramento de longo prazo 276-277
período pós-operatório imediato 276
rejeição aguda ao enxerto 276
tratamento da doença metabólica hereditária 490
tratamento da insuficiência hepática aguda 257, 275
tratamento da porfiria aguda 552
Transplante de hepatócitos, tratamento de doença metabólica hereditária 491
Transplante de medula óssea
porfiria eritropoiética congênita 556
protoporfiria eritropoiética 559
tratamento da doença metabólica hereditária 491. *Ver também* Transplante de células-tronco
 β -talassemia 566
Transplante de órgãos 612, 612t
complicações imunológicas 612, 612q
tratamento de doença metabólica hereditária 490-491. *Ver também* órgãos específicos
tratamento imunossupressor. *Ver* Tratamento imunossupressor
Transplante renal
cistinúria 173
doença óssea após 642
doença renal crônica 151
hiperlipidemia após 751
Transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) 385
Transportadores de aminoácidos tipo L (LATs) 385

Transportadores de glicose (GLUTs) 280-281, 281*t*
avaliação da função 308
GLUT1 281, 281*t*, 294
deficiência de 489, 489*f*
GLUT2 172, 280-281, 281*t*
GLUT3 280-281, 281*t*
GLUT4 281, 281*t*, 340
GLUT5 280-281, 281*t*

Transporte ativo, no túbulo renal 171*f*

Transporte de oxigênio
função na hemoglobina 88-90, 89*f*, 528, 562
tecidos 90. *Ver também* Oxigenação tecidual

Transtiretina (pré-albumina) 384
líquido cefalorraquidiano 680*f*, 680*t*, 683
mutação genética na polineuropatia amiloide familiar 714
na avaliação do estado nutricional 197
na gravidez 455

Transtorno afetivo bipolar 695

Transtorno de ajustamento depressivo 695

Transtorno de ansiedade generalizado 694

Transtorno de estresse pós-traumático 696, 697

Transtornos afetivos 692, 692*t*. *Ver também* transtornos afetivos específicos

Transtornos alimentares 209-210. *Ver também* desordens específicas

Transtornos de ansiedade fóbicos 694

Transtornos de humor 692, 692*t*. *Ver também* transtornos de humor específicos

Transtornos de massa óssea alta 648

Transtornos de neurose 692*t*

Transtornos de pânico 694

Transtornos psiquiátricos 690-699
beber água compulsivamente 42, 699
classificação 691-692, 692*t*
desenvolvimentos futuros 699
etiologia 692
investigação 691
bioquímica 692-693
manifestações de doença orgânica 692*t*, 693-697
manifestações endócrinas e metabólicas 697-699
prevalência 691

Transversão 874, 875*f*

Tratamento alimentar/dieta
cálculo renal 180-181
contendo cálcio 178. *Ver também* Tratamento nutricional
diabetes melito 311
doença renal crônica 149
hipercalcúria 178
hiperlipidemia 211*t*, 754
obesidade 207

Tratamento anti-hipertensivo 787
excesso de sódio 40
hiperlipidemia associada ao 751

Tratamento com azatioprina 613*t*
hepatite autoimune 261

Tratamento com bisfosfonato
hipercalcemia 106
osteogênese imperfeita 648
osteoporose 630, 631-633
resposta bioquímica 633
resposta de fase aguda 631-632

Tratamento com bromocriptina 369, 449

Tratamento com cabergolina
acromegalia 370
hiperprolactinemia 369, 449

Tratamento com calcitriol
osteomalácia hipofosfatêmica 637
osteoporose 631
raquitismo dependente de vitamina D 636

Tratamento com citocinas, como causa de hipotireoidismo 405

Tratamento com cloroquina, porfiria cutânea tardia 556

Tratamento com estatina 754, 755*t*
como causa de elevação da atividade da creatina quinase 669, 756
efeitos adversos 755*t*, 756
hiperlipidemia nefrótica 161

interações medicamentosas 669, 756

modo de ação 755t

na lesão renal crônica 150

taxa de absorção do colesterol como preditor de benefício 730

tratamento do risco cardiovascular associado ao diabetes 313

xantomatose cerebrotendínea 714

Tratamento com esteroides 613t

supressão suprarrenal, avaliação 365-366. *Ver também* Tratamento com prednisolona

Tratamento com glicina 493-494

Tratamento com hormônio do crescimento (GH)

adultos, resposta bioquímica 634

deficiência de hormônio do crescimento 374-375

reavaliação em adultos jovens 363

relacionado à doença maligna 844

hipoglicemia nos tumores das células não ilhotas 351

Tratamento com interferon, hipotireoidismo como efeito adverso 259

Tratamento com iodo-131. *Ver* Radioiodoterapia

Tratamento com levotiroxina. *Ver* Tratamento de reposição de hormônio da tireoide

Tratamento com manose, desordem congênita de glicosilação 488, 488f

Tratamento com nitroprussiato, toxicidade do cianeto 829

Tratamento com paratormônio (PTH)

osteoporose 632

resposta bioquímica 633

Tratamento com penicilamina

cistinúria 173, 173f

doença de Wilson 272

reações adversas 272

Tratamento com prednisolona

efeito nos ensaios com cortisol 365

hepatite autoimune 261

hipoglicemia devido ao tumor de células não ilhotas 351

Tratamento com privação de substrato, doença metabólica hereditária 494

Tratamento com rádio-iodo

adenoma tóxico 400

bócio multinodular tóxico 400

câncer de tireoide 408

como causa de hipotireoidismo 404

doença de Graves 399-400

Tratamento com β -Caroteno, protoporfiria eritropoiética 558

Tratamento da doença 3-4. *Ver também* doenças específicas

Tratamento imunossupressor

hiperlipidemia associada 752

monitoramento terapêutico de fármacos 806-808

pacientes transplantados 613t

infecção secundária a 612q

transplante renal 151

Tratamento nutricional

doença renal crônica 149. *Ver também* Tratamento alimentar

lesão renal aguda 141

Trato gastrointestinal 217-234

doença

autoimune 596, 614t

dieta e 210. *Ver também* doenças específicas

fluxo de cálcio 94, 94f

fluxo de fosfato 111f, 111

hormônios, características de marcador tumoral 847t

manifestações do hipertireoidismo 396

manifestações do hipotireoidismo 402

microflora normal 222

organismos comensais 221, 573

perda de potássio devido a 54-55

sistema imune inato 573

tumores neuroendócrinos 230-231

Tremor 716

Tri-iodotironina (T3) 358

alterações relacionadas à gravidez 388

alterações relacionadas à idade 387

estrutura 382f

livre, medição 391

alterações significativas 393-394

considerações teóricas 391

métodos 391

- variações de referência 393
- produção extratireoidiana 385
- resposta ao estresse 413
- secreção 383f, 384
- síntese 382, 383, 383f, 385
- total, medição 392
 - alterações significativas 393-394
 - variações de referência 393
- transportadores 385
- transporte no sangue 384. *Ver também* Hormônio(s) da tireoide
- variações de referência 393

Triacilgliceróis. *Ver* Triglicerídeos(s)

Tríade de Whipple 231, 341

Triagem de anticorpos 522

Triagem genética 888

- câncer de colo do intestino não polipose hereditário 857

- neoplasia endócrina múltipla tipo 1 836

Trifosfato de inositol 93

Triglicerídeos, concentração plasmática

- diferença crítica 16t

- efeito da ingestão alimentar 9

- em pacientes obesos 8

- metas analíticas 11t

- na síndrome nefrótica 161, 161t

- variação biológica 11t, 752

- variações analíticas 11t

Triglicerídeos(s) 723

- absorção 228, 730

- alimentação 184

- concentração plasmática. *Ver* Triglicerídeos, concentração plasmática

- digestão 228, 730

- estrutura 723f

- função 722t

- medição, investigação de distúrbios lipídicos 752

- metabolismo 238-239, 723

 - completo 69

 - incompleto 69

 - lipólise no tecido adiposo 732. *Ver também* Metabolismo lipídico

 - risco de doença cardiovascular e 773-774

Trimipramina, monitoramento terapêutico de fármacos 803

Tripsina 227

- testes de função pancreática 220-222

Tripsinogênio 220-222

Tripsinogênio imunorreativo (IRT) 220-222

Triptase 595

- bioquímica pós-morte 907t, 908

Triptofano 833f

- catabolismo, formação de nicotinamida 190

- na síndrome carcinoide 832-833

Trissomia do 21. *Ver* Síndrome de Down

Trissomias 875-876, 879

Troglitazona 321

Trombina 518, 519f

Trombogênese, risco de doença cardiovascular e 774

Trombomodulina 416-417

Trombose

- risco na síndrome nefrótica 160. *Ver também* Doença tromboembólica venosa

Trombospondinas 620, 620t

Tromboxano A₂ 724, 725f

Tromboxano(s) 724

- resposta ao estresse 414

Tronco encefálico, controle do apetite 205

Tropomiosina 761, 761f

Troponina C 761, 761f

Troponina I 761, 761f

- como biomarcador de lesão aguda do miocárdio 766-767, 766f

Troponina T 761, 761f

- como biomarcador de lesão aguda do miocárdio 766-767, 766f

Troponina(s) 761, 761f

- bioquímica pós-morte 907t, 908

- como biomarcadores de lesão aguda do miocárdio 766-767, 766f

 - troponinas de alta sensibilidade 767

elevadas, causas diferentes da síndrome coronária aguda/insuficiência cardíaca 767-768, 768q

Troponinas cardíacas. *Ver* Troponina(s)

Tuberculose, monitoramento terapêutico de fármacos 805

Túbulo contorcido distal (TCD) 126, 126f, 127

função 130

homeostase do magnésio 119

testes 137

Túbulo contorcido proximal 126, 126f

absorção de glicose 170

função 129

testes 137

reabsorção de aminoácidos 170

reabsorção de fosfato 171

reabsorção de proteína 155

Túbulos renais

controle intrínseco

potássio 34

sódio 29

desenvolvimento 497-498

distal. *Ver* Túbulo contorcido proximal (TCP)

avaliação 162-164

função 129-130

fisiologia 170-171, 171f, 171t

lesão

induzida por fármacos/drogas 162

induzida por metais pesados 162

marcadores de proteínas de alto peso molecular 162-164

marcadores de proteínas de baixo peso molecular 164, 163t. *Ver também* Desordem tubular renal

métodos de avaliação 162-164

proximal. *Ver* Túbulo contorcido proximal

reabsorção de proteína 155

secreção de proteína 155-156

Túbulos seminíferos 461, 462f

Tumor carcinoide intestinal 230

Tumor(es)

marcadores. *Ver* Marcadores tumorais; Câncer; Doenças malignas. *Tipos específicos*

perda de heterozigidade 896, 895f

sequelas endócrinas 842-844, 843t

Tumor marrom 642

Tumores carcinoides 832-834

apresentação clínica 832-833, 833q

imagem diagnóstica 834

intestinal 230

intestino anterior 835

investigação laboratorial 833-834

metabolismo da serotonina 833

tratamento 834

Tumores de células das ilhotas 230-231

como causa de hipercalcemia 103t. *Ver também* Insulinomas

Tumores de células germinativas 858-860

acompanhamento de longo prazo 860

diagnóstico 858

em crianças 864

investigação no líquido cefalorraquidiano 687

monitoramento 859-860, 859f, 860f

prognóstico 859, 859t

triagem 858

Tumores de células germinativas não seminomatoso (TCGNS) 858, 859t, 860

Tumores do estroma gastrointestinal 857-858

Tumores do saco vitelino 864

Tumores endócrinos

diabetes secundário 300. *Ver também* tumores endócrinos específicos

pâncreas 230-231

Tumores neuroendócrinos 832-834

gastroenteropancreáticos, na neoplasia endócrina múltipla tipo 1 835

pâncreas 230-231. *Ver também* Tumores carcinoides; Neoplasia endócrina múltipla (NEM)

trato gastrointestinal 230-231

Tumores parasselares 374

Tumores trofoblásticos de localização placentária 861

Tumores trofoblásticos. *Ver* Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)

Tumorigênese, neoplasia endócrina múltipla tipo 1 835

Túnica adventícia 762, 762f

Túnica íntima 762, 762f
Túnica média 762, 762f

U

- Ubiquinol 673
- Ubiquinona, na medição da atividade do complexo da cadeia respiratória 673
- UDP-glucuronosiltransferase 889
 - metabolismo da bilirrubina 504
 - na síndrome de Crigler-Najjar 250, 505
 - na síndrome de Gilbert 250
- Úlceras duodenais, infecção por *Helicobacter pylori* e 218
- Úlceras gástricas 218, 219
- Úlceras gastroduodenais 219
- Úlceras nos pés, diabético 331
- Ultracentrifugação, separação de lipoproteína 753-754
- Ultrassonografia
 - avaliação da anatomia interna em distúrbios de desenvolvimento sexual 426
 - glândula tireoide 395
 - na neoplasia endócrina múltipla tipo 2 837
 - síndrome do ovário policístico 444f
 - triagem para malformação fetal 452
- Unidade multicelular básica (BMU) 621
- Urato
 - alterações relacionadas à idade 8
 - diferença crítica 16t
 - manipulação tubular renal 171t
 - na hiponatremia 51
 - na hipouricemia renal hereditária 175-176
 - variação biológica 11t
 - variações analíticas 11t
- Urato oxidase (uricase) 657
 - recombinante 657, 840
- Ureia
 - concentração
 - concentração plasmática. *Ver* Ureia, concentração plasmática
 - disposição 239, 239f
 - função da 130
 - humor vítreo, bioquímica pós-morte 907t
 - manipulação tubular renal 171t
 - síntese 69-70
 - produção de íon hidrogênio 68t
- Ureia, concentração plasmática
 - avaliação da função renal 136
 - diferença crítica 16t
 - efeito de ingestão alimentar 9
 - hiponatremia 51
 - metas analíticas 11t
 - na gravidez 454
 - na lesão renal crônica 144
 - variação biológica 11t
 - variações analíticas 11t
- Uremia, deficiência de sódio 36
- Ureterosigmoidostomia 55, 56
- Ureterostomia, cutânea 55
- Urina
 - acidificação 70-71, 72f
 - albumina. *Ver* Albumina
 - aminoácidos, análise 483, 483q
 - análise de ácido orótico 484
 - análise de ácidos orgânicos 483-484, 484q
 - aparência 131-132
 - cilindros 132
 - coloração anormal 131, 131q
 - coloração normal 131
 - débito excessivo. *Ver* Poliúria
 - diversão da bexiga urinária 55
 - formação 32
 - glicosaminoglicanas, análise 485
 - glicose
 - medição 304. *Ver também* Glicosúria
 - gravidade específica 132

medidores 167
pH 70-71, 132
proteína
 medição 167, 167f. *Ver também* Proteína, excreção urinária
sedimento 132
testes da cetona. *Ver* Testes da cetona
turbidez 131-132

Urinálise

avaliação da função renal 131-132. *Ver também* Urina

Urobilinogênio

circulação entero-hepática 241-242, 242f
na icterícia pré-hepática 249
urinário 249

Urolitíase 176. *Ver também* Cálculo renal

Uromodulina (glicoproteína de Tamm-Horsfall) 132, 155-156

Uroporfirinogênio descarboxilase (UROD) 544-545, 546f

 atividade na porfiria hepatoeritropoiética 556

 deficiência 555. *Ver também* Porfiria cutânea tardia (PCT)

Uroporfirinogênio III 544-545, 546f

Uroporfirinogênio sintase (UROS), deficiência. *Ver* Porfiria eritropoiética congênita (CEP)

Ursodeoxicolato 240

Útero, efeitos da radioterapia 844

V

Valina, metabolismo 491f

Valor de referência alimentar (VDR), definição 183t

Valor preditivo dos testes 3, 17-21

 aplicação prática 19

 definição 17-18, 18t

 exemplo 18-18, 18t, 19f

 prevalência de doença e 18, 19t

Valor preditivo negativo 17t

Valor preditivo positivo 17t

Valores de referência 14-15

Valproato

 hepatotoxicidade 699

 monitoramento terapêutico de fármacos 802

Valproato de sódio. *Ver* Valproato

Vancomicina, monitoramento terapêutico de fármacos 804

Vaptanas 52, 838

Vardenafil 469

Variação analítica 10-13

Variação biológica intrínseca 10, 11t, 15

Variação diurna

 chips 883-884

 concentração de cálcio 100, 100f

 concentração de fosfato 100f, 113

 desnaturação 879

 detecção de sequências específicas 879-881

 DNA (ácido desoxirribonucleico) 871, 872, 873

 duplas fitas, anticorpos para 600

 efeito no resultado dos testes 8-9

 enzimas de restrição. *Ver* Endonuclease(s) de restrição

 excreção urinária de proteína 156

 marcadores de renovação (*turnover*) óssea 626

 metilação 874, 878-879

 mitocondrial. *Ver* DNA mitocondrial (mtDNA)

 paratormônio 95

 proporção aldosterona:renina 784

 próxima geração 886-887

 recombinante 879, 880f

 reparo 874

 defeitos 896

 sequenciamento 884-885, 884f

 sondas 879-881

Variação interindividual 10, 11t

Variação intra-individual 10, 11t

Variação normal 13-14, 13f

Variações analíticas 9-10, 11, 11t, 15

Vaso-oclusão, na anemia das células falciformes 567

Vasopressina. *Ver* Arginina vasopressina (AVP)

- Vasopressinase 42
- Vasos retos 129
- Vasos sanguíneos
 - artérias, estrutura e função 762, 762f
 - renal 128
- Vegetarianos, risco de doença cardiovascular 778
- Veia portal 236, 236f
- Venosecção
 - tratamento da hemocromatose 271, 658
 - tratamento da porfiria cutânea tardia 556
- Ventilação alveolar 87
- Ventilação mecânica 92
 - pacientes em choque 418
- Ventrículos, líquido cefalorraquidiano 678
- Verdadeiros negativos 17, 17t
- Verdadeiros positivos 17, 17t
- Vermelhidão, na síndrome carcinoide 230
- Versican 619-620
- Vesicante
 - envenenamento 813t
- Vetores
 - definição 900
 - terapia genética 898
- Via alternativa, ativação do complemento 582, 583f
- Via clássica, ativação do complemento 582, 583f
- Via da lectina, ativação do complemento 582, 583f
- Via da pentose fosfato 528, 529f
 - desordens 538-539
- Via do poliol, fisiopatologia da neuropatia diabética 709
- Via sintética da hexosamina 282f, 283
- VIPoma 231
- Virilismo 450-451
- Virilização, genitália externa
 - diferencial 426f
 - sexo feminino 421-422, 427, 431-436
- Visão, função da vitamina A 186-187
- Viscosidade plasmática, medição 510
- Vitamina(s) 186-195
 - avaliação baseada em dados laboratoriais 199-200
 - definição 96
 - hidrossolúvel 189-192, 194. *Ver também vitaminas específicas*
 - lipossolúvel 186-189, 194, 228
- Vitamina A 186-187, 736
 - avaliação baseada em dados laboratoriais 199
 - deficiência 187, 199
 - estrutura 186f
 - função 186-187, 722t
 - toxicidade 103t, 187
- Vitamina B₁. *Ver* Tiamina (vitamina B₁)
- Vitamina B₂. *Ver* Riboflavina (vitamina B₂)
- Vitamina B₃. *Ver* Niacina
- Vitamina B₅. *Ver* Ácido pantotênico
- Vitamina B₆ 190, 190f
 - avaliação baseada em dados laboratoriais 200
 - deficiência 190, 200, 712
 - hiperoxalúria e 178
 - toxicidade 712
- Vitamina B₁₂ 532
 - absorção 532
 - concentração sérica, medição 534-535
 - estado, determinação laboratorial 534-535
 - estrutura 532, 534f
 - fontes 530t, 532
 - metabolismo 487f, 532
 - desordens 487-488
 - necessidades 530t, 532
- Vitamina C 191
 - avaliação baseada em dados laboratoriais 200
 - deficiência 191, 200
 - fontes alimentares 191
 - função 191
 - ingestão em excesso 191

Vitamina D 96-98
ações 97-98
análogos sintéticos 98
tratamento do hiperparatireoidismo 641
avaliação baseada em dados laboratoriais 199, 635
função 722t
medição de metabólitos 97t, 98
metabólitos circulantes 97, 97t
receptor 97-98
síntese e metabolismo 96-97, 97f
toxicidade 103, 199, 641

Vitamina D₂ 96
Vitamina D₃ 96

Vitamina E 187-188
aterogênese e 764
avaliação baseada em dados laboratoriais 199
deficiência 187, 199, 707, 712
ataxia com 187, 718-718
estrutura 187f
função 722t
suplementação 187

Vitamina K 188-189
administração neonatal 188-189
alimentação 188
antagonistas 188f
avaliação baseada em dados laboratoriais 199
deficiência 188-189, 199
estrutura 188f
função 188, 722t
toxicidade 189

Vitaminas hidrossolúveis 189-192, 194. *Ver também* vitaminas específicas
Vitaminas lipossolúveis 186-189, 194, 228
funções 722t. *Ver também* vitaminas específicas

Vitronectina 620, 620t
Volume celular médio (VCM) 509
Volume plasmático, alterações relacionadas à gravidez 454

W

Western blot, definição 900

X

Xantina oxidase 654-655, 655f
deficiência 179-180

Xantinúria 180
Xantinúria hereditária 180

Xantocromia 678, 684

Xantoma tuberoso, na hiperlipoproteinemia remanescente 746, 746f

Xantomata 743t
eruptiva, na síndrome da quilomicronemia 745, 745f
na hiperlipidemia adquirida 749
na hiperlipoproteinemia remanescente 746, 746f
tendão, na hipercolesterolemia familiar 746, 746f, 747f

Xantomatose cerebrotendínea 714, 718-719, 730

Xarope de ipeca 817

Xeroderma pigmentoso 896

Z

Zinco 192
avaliação laboratorial 200
deficiência 192, 200
fontes alimentares 192
funções 192
toxicidade 192

Zoledronato 631, 632, 646f, 646