

5ª edição . 2018



Manual de
**PROVAS
FUNCIONAIS**

fleury medicina
e saúde



Manual de
PROVAS
FUNCIONAIS

MÉDICOS ASSESSORES DE ENDOCRINOLOGIA

Dr. Rui Monteiro de Barros Maciel – CRM 16.266

Dr. José Gilberto Henriques Vieira – CRM 17.437

Dra. Rosa Paula Mello Biscolla – CRM 79.712

Dra. Milena Gurgel Teles Bezerra – CRM 101.806

Dra. Maria Izabel Chiamolera – CRM 94.038

Dr. José Viana Lima Junior – CRM 108.979

EQUIPE MÉDICA DE PROVAS FUNCIONAIS

Dra. Lia Monte – CRM 104.003

Dra. Claudia Cristina Doimo Nakabashi – CRM 83.199

Dra. Cristina Bergmann Triches – CRM 151.825

Dra. Flávia Amanda Costa Barbosa – CRM 99.071

Dra. Graciela Bussiki Correa da Costa – CRM 127.742

Dra. Lorena de Oliveira e Lima – CRM 110.431

Dra. Patrícia Débora Cavalcanti Tosta Hernandez – CRM 90.639

Dra. Vanessa Radonsky – CRM 108.111

As provas funcionais tornaram-se um marco nos procedimentos diagnósticos da moderna Endocrinologia. Iniciaram-se pela hoje clássica curva glicêmica, tendo sido seguidas das provas dinâmicas com peptídeos sintéticos injetáveis, e mantêm-se evoluindo continuamente, mas sem deixarem de se constituir em ferramenta básica ou complementar no diagnóstico de múltiplas endocrinopatias, em geral as mais complexas, que exigem exames dinâmicos para melhor avaliar as glândulas.

Nos anos 80 do século passado, o grupo de endocrinologistas do Fleury decidiu criar o primeiro Manual de Provas Funcionais, com o objetivo de orientar os colegas e definir procedimentos, informações e interpretações. Várias edições se seguiram desde então, sempre com um amplo grupo de profissionais colaborando para a excelência do material apresentado.

O objetivo inicial continua mantido e o escopo só tem se ampliado. Alguns testes foram eliminados, especialmente em função do aprimoramento das dosagens, mas outros foram acrescentados para auxiliar a investigação de puberdade precoce, hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma/paraganglioma, gastrinoma, absorção da levotiroxina e hipoglicemias, entre outros.

Como todo recurso diagnóstico, as provas aqui descritas devem ser adaptadas ao paciente, que é único, e isso gera dúvidas, adaptações e discussões, para as quais os assessores da Endocrinologia do Fleury estão preparados e à disposição.

José G. H. Vieira

Rui M. B. Maciel



ÍNDICE

1	TESTES PARA A AVALIAÇÃO DA RESERVA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO	
	Considerações gerais	8
	1.1 – Teste de tolerância à insulina	10
	1.2 – Teste de estímulo de GH com clonidina	12
	1.3 – Teste de estímulo de GH com glucagon	14
	1.4 – Teste do exercício	16
2	TESTES PARA A AVALIAÇÃO DA ATIVAÇÃO DO EIXO GONADAL	
	2.1 – Teste de estímulo com LHRH para dosagem de LH e FSH	18
	2.2 – Teste de estímulo com análogo de GnRH (leuprolide) para dosagem de LH	20
3	TESTES PARA A AVALIAÇÃO DA RESERVA HORMONAL DA HIPÓFISE ANTERIOR	
	3.1 – Teste de estímulo com LHRH para dosagem de LH e FSH	22
	3.2 – Teste de estímulo com TRH para dosagem de TSH	24
	3.3 – Teste de supressão do GH com glicose	26
	3.4 – Teste de estímulo para dosagem de cortisol após insulina	28
	3.5 – Megatestes	30
4	TESTE PARA A AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA HIPÓFISE POSTERIOR	
	Considerações gerais	32
	4.1 – Teste de restrição hídrica	33
5	TESTES PARA A AVALIAÇÃO DA ESTEROIDOGÊNESE ADRENAL E GONADAL	
	Considerações gerais	36
	5.1 – Avaliação de defeito de síntese de esteroides	39
	5.1.1 – Teste de estímulo com ACTH para a avaliação da deficiência de 21-hidroxilase	40
	5.1.2 – Teste de estímulo com ACTH para a avaliação da deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase	44
	5.1.3 – Teste de estímulo com ACTH para a avaliação da deficiência de 11-beta-hidroxilase	46
	5.1.4 – Análise do perfil completo de esteroides	48
	5.2 – Avaliação de insuficiência adrenal	50
	5.2.1 – Teste de estímulo com 250 µg de ACTH para a avaliação de reserva glicocorticoide	50
	5.2.2 – Teste de estímulo com 1 µg de ACTH para a avaliação de reserva glicocorticoide	52
	5.2.3 – Teste de estímulo para dosagem de cortisol após insulina	54
	5.2.4 – Teste de estímulo para dosagem de cortisol após glucagon	56
	5.3 – Avaliação de hipercortisolismo	57
	5.3.1 – Teste de supressão com 1 mg de dexametasona	57

5.3.2 – Teste de supressão com dose baixa de dexametasona (2 mg/dia por dois dias)	60
5.3.3 – Teste de supressão com dose alta de dexametasona (8 mg/dia por dois dias)	63
5.3.4 – Teste de supressão com dose única de dexametasona (8 mg em dose única)	66
5.3.5 – Teste de estímulo com CRH	68
5.3.6 – Teste de estímulo com DDAVP para dosagem de ACTH e cortisol	70
5.4 – Avaliação de hiperaldosteronismo primário	73
5.4.1 – Teste de supressão com solução salina 0,9% para a confirmação de hiperaldosteronismo primário	73
5.4.2 – Teste de captopril para a confirmação de hiperaldosteronismo primário	75
5.4.3 – Teste de furosemida para a confirmação de hiperaldosteronismo primário	77
5.4.4 – Teste da postura	79
5.5 – Teste para a avaliação da resposta testicular	81
5.5.1 – Teste de estímulo agudo com gonadotrofina coriônica	81

6 TESTES PARA A AVALIAÇÃO DE TUMORES ENDÓCRINOS

6.1 – Carcinoma medular de tireoide	84
6.1.1 – Teste de estímulo com cálcio para dosagem de calcitonina	85
6.2 – Carcinoma diferenciado de tireoide	87
6.2.1 – Pesquisa de corpo inteiro e dosagem de tiroglobulina após estímulo com TSH recombinante humano	87
6.2.2 – Dosagem de tiroglobulina após estímulo com TSH recombinante humano	89
6.3 – Gastrinomas	91
6.3.1 – Teste de estímulo com cálcio para dosagem de gastrina	91
6.4 – Feocromocitoma/paraganglioma funcionante	93
6.4.1 – Teste da clonidina para dosagem de metanefrinas plasmáticas	93

7 TESTE PARA A AVALIAÇÃO DA ABSORÇÃO DA LEVOTIROXINA

Considerações gerais	95
7.1 – Teste de absorção de levotiroxina	96

8 TESTES PARA A AVALIAÇÃO DO METABOLISMO DOS HIDRATOS DE CARBONO

Considerações gerais	98
8.1 – Teste com 75 g de glicose oral	99
8.2 – Teste de tolerância à glicose oral com dosagem de glicose e insulina	101
8.3 – Teste de tolerância à glicose endovenosa com dosagem de glicose e insulina	103
8.4 – Teste de tolerância à glicose oral para dosagem de peptídeo C	105
8.5 – Teste de estímulo com glucagon para dosagem de peptídeo C	107
8.6 – Teste com 50 g de glicose oral para triagem de diabetes mellitus gestacional	109
8.7 – Teste com 75 g de glicose oral para confirmação de diabetes mellitus gestacional	111
8.8 – Teste com 100 g de glicose oral para confirmação de diabetes mellitus gestacional	113
8.9 – Teste de refeição mista	115
8.10 – Teste de refeição líquida (Ensure plus®)	118

9 APÊNDICE

9.1 – Analitos que sofrem interferência da biotina	122
9.2 – Fatores de conversão	123

1 TESTES PARA AVALIAÇÃO DA RESERVA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO



Considerações gerais

As provas para a avaliação da capacidade secretória de GH em crianças com baixa estatura e redução da velocidade de crescimento são necessárias para a definição diagnóstica, pois, em geral, a medida isolada desse hormônio não define a diminuição de sua produção ou de sua ação devido à característica pulsátil dessa secreção. Existem diversas opções de testes funcionais para avaliar a reserva secretória de GH, cada qual com sua particularidade, relacionada com maior ou menor eficácia do estímulo, efeitos colaterais e contraindicações. Algumas crianças normais podem não responder a uma dessas provas, razão pela qual se preconiza que a suspeita de deficiência de GH seja valorizada diante de ausência de resposta em dois testes distintos. Ademais, as dosagens do fator de crescimento símile à insulina tipo I (IGF-I ou somatomedina C) e da proteína ligadora de IGF-I tipo 3 (IGFBP-3) complementam a avaliação diagnóstica.

Tabela 1

Vantagens e desvantagens dos estímulos disponíveis para a avaliação da reserva de hormônio de crescimento

ESTÍMULO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Insulina	<ul style="list-style-type: none">• A hipoglicemia é um dos mais potentes estímulos para a secreção de GH• Permite que o eixo corticotrófico seja avaliado concomitantemente	<ul style="list-style-type: none">→ • Trata-se de um procedimento de maior risco, que requer a presença de um médico• Provoca sintomas de hipoglicemia• Pode causar crise convulsiva decorrente da hipoglicemia, sendo contraindicada para pessoas com antecedentes de epilepsia, acidente vascular cerebral e doença cardiovascular• Não é recomendada para indivíduos acima de 60 anos
Clonidina (Atensina®)	<ul style="list-style-type: none">• Consiste num potente estímulo para a liberação de GH• Costuma ser bem tolerada	<ul style="list-style-type: none">→ • Causa efeitos colaterais, como sonolência e hipotensão arterial, que podem ser prevenidos com a infusão concomitante de solução salina 0,9%
Glucagon	<ul style="list-style-type: none">→ • É um potente liberador de GH	<ul style="list-style-type: none">→ • Pode ocasionar náuseas, vômitos e hipoglicemia tardia, geralmente após 90 minutos do estímulo
Exercício	<ul style="list-style-type: none">→ • Trata-se de um estímulo fisiológico• Não provoca efeitos colaterais	<ul style="list-style-type: none">→ • Tem baixa sensibilidade• Pode ser falsamente positivo, já que o GH não se eleva em um grande número de indivíduos sem distúrbio hormonal

1.1 – Teste de tolerância à insulina



Indicação

- Suspeita de deficiência de GH



Protocolo

- Materiais: soro (GH) e plasma (glicose).
- Idade mínima: a partir de 2 anos, desde que com peso igual ou superior a 10 kg.
- Preparo do paciente:
 - Crianças de 2 a 5 anos: fazer jejum de seis horas.
 - Acima de 5 anos: fazer jejum de oito horas.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Medir a glicemia capilar.
 - Administrar, por via endovenosa, insulina regular na dose de 0,1 UI/kg de peso ou de 0,05-0,1 UI/kg de peso, nos casos suspeitos de hipopituitarismo, ou de 0,15-0,3 UI/kg de peso, nos casos potencialmente associados com resistência insulínica, como síndrome de Cushing, diabetes mellitus tipo 2, acromegalia e obesidade.
 - Fazer novas coletas nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos, para a dosagem do GH, e nos tempos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos, para a dosagem de glicose.
 - Caso não haja glicemia capilar inferior a 40 mg/dL, queda da glicemia superior a 50% do valor basal ou sintomas até o tempo 30 minutos, administrar nova dose de insulina (metade da inicial).
 - Controlar a glicemia capilar a cada 15 minutos até o tempo 60 e, após esse período, a cada coleta.
 - Manter acesso venoso para a aplicação endovenosa de glicose em pacientes que não apresentarem rápida normalização dos níveis glicêmicos ou sintomatologia intensa.



Método para dosagem do GH

- Ensaio imunométrico quimioluminescente



Interpretação

- Para a população pediátrica, como não há valores de referência estabelecidos para a dosagem de GH pós-insulina, os limites da normalidade foram determinados com base na medida do hormônio de crescimento após clonidina.

- Valor normal do GH pós-insulina:
 - Em adultos: acima de 5,1 microg/L.
 - Em crianças: acima de 3,3 microg/L.



Efeitos colaterais

- Hipoglicemia importante, com sintomas adrenérgicos e neurológicos típicos, podendo evoluir para crise convulsiva.



Interferentes

- Estresse antes do exame, por elevar o GH nos tempos iniciais de coleta.



Contraindicações

- Epilepsia
- Cardiopatia isquêmica
- Antecedentes de acidente vascular cerebral
- Faixa etária acima dos 60 anos



Comentários

- A hipoglicemia induzida pela insulina representa um estímulo potente para a liberação de GH, razão pela qual o presente teste é considerado de grande importância na avaliação do déficit do hormônio, tanto em crianças quanto em adultos. A ocorrência de hipoglicemia moderada já basta para provocar a elevação do GH em indivíduos normais. A vantagem desta prova é poder avaliar concomitantemente o eixo adrenocorticotrófico, o que a torna útil na investigação de deficiência combinada de hormônios hipofisários. Sua principal desvantagem são os sintomas desagradáveis e as potenciais complicações graves da hipoglicemia.



Referências bibliográficas

- 1 - Aimaretti G, Baffoni C, Di Vitto L, *et al.* 2000 Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. *Eur J Endocrinol.* 142:347-352.
- 2 - Beverly MK Biller, Mary H Samuels, Anthony Zagar, *et al.* 2002 Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 2067-2079.
- 3 - Mark E. Molitch, David R. Clemmons, Saul Malozowski, *et al.* 2006 Clinical Practice Guideline: Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:1621-1634.
- 4 - Nigel G, Amar Agha. Diagnosing Growth Hormone Deficiency in Adults. *International Journal of Endocrinology*, volume 2012 (2012), 1-7.
- 5 - Elena Inzaghi, Stefano Cianfarani. 2013. The Challenge of Growth Hormone Deficiency Diagnosis and Treatment during the Transition from Puberty into Adulthood. *Front Endocrinol.* 2013; 4:34.
- 6 - Yuen KCJ. Growth Hormone Stimulation Tests in Assessing Adult Growth Hormone Deficiency. 2016. Endotext. <http://www.endotext.org/chapter/growth-hormone-stimulation-tests-in-assessing-adult-growth-hormone-deficiency/>

1.2 – Teste de estímulo de GH com clonidina



Indicação

- Suspeita de deficiência de GH



Protocolo

- Material: soro.
- Idade mínima: a partir de 2 anos, desde que com peso igual ou superior a 10 kg.
- Idade máxima: 18 anos.
- Preparo do paciente:
 - Crianças de 2 a 5 anos: fazer jejum de seis horas.
 - Acima de 5 anos: fazer jejum de oito horas.
 - Suspender tratamento com metilfenidato (Ritalina®, Concerta®) ou lisdexanfetamina (Venvanse®) nas 72 horas que antecedem o teste.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar clonidina (Atensina®) por via oral na dose de 0,15 mg/m² da superfície corporal do paciente, nunca ultrapassando o máximo de 0,2 mg.
 - Fazer novas coletas após 60, 90 e 120* minutos da administração da clonidina.
 - Monitorar a pressão arterial do paciente antes do início do teste e, quando necessário, realizar expansão volêmica após a coleta da amostra basal com o intuito de minimizar a hipotensão.

*Estudos recentes mostram que o pico de GH ocorre até o tempo 90' em 94% dos testes, o que indica que, para a maioria dos pacientes, o tempo 120' não é necessário. [7]



Método para dosagem do GH

- Ensaio imunométrico quimioluminescente



Interpretação

- Valor normal do GH em pacientes pediátricos pós-clonidina: acima de 3,3 microg/L.



Efeitos colaterais

- Hipotensão postural e sonolência decorrentes dos efeitos alfa-adrenérgicos centrais da clonidina
- Possibilidade de broncoespasmo (em asmáticos)



Interferente

- Estresse antes do exame, por elevar o GH nos tempos iniciais de coleta.



Contraindicações

- Hipersensibilidade conhecida à clonidina
- Bradiarritmia grave por doença do nó sinusal
- Bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau
- Bradicardia com frequência inferior a 50 batimentos por minuto
- Vigência de tratamento com metilfenidato ou lisdexanfetamina



Comentários

- A clonidina promove a liberação de GH por meio da estimulação de receptores alfa-adrenérgicos. Essa resposta não tem relação com níveis séricos de glicose ou com estresse. Por se tratar de medicação hipotensora, existe a possibilidade de ocorrência de hipotensão e sonolência durante o teste, o que pode se prolongar pelo restante do dia. Assim, esforços físicos e intelectuais devem ser evitados no dia da prova. Na obesidade, pode ocorrer resposta subnormal do GH após a clonidina.



Referências bibliográficas

- 1 - Loche S, Cappa M, Ghigo E, et al. 1993 Growth hormone response to oral clonidine test in normal and short children. *J Endocrinol Invest.* 16:899-902.
- 2 - Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. 1998 The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev.* 19:203-223.
- 3 - Aimaretti G, Baffoni C, Di Vitto L, et al. 2000 Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. *Eur J Endocrinol.* 142:347-352.
- 4 - Silva EGP, Shessarenko N, Arnhold JJP, et al. 2003 GH Values after Clonidine Stimulation Measured by Immunofluorometric Assay in Normal Prepubertal Children and GH-Deficient Patients. *Horm Res.* 59 (5): 229-33.
- 5 - Beverly M. K. Biller, Mary H. Samuels, Anthony Zagar, et al. 2002 Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 2067-2079.
- 6 - Marui S, Oliveira C H, Souza S, et al. 2005 Tolerance of the oral clonidine test in 180 patients: efficacy of saline resuscitation in controlling arterial hypotension. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005, 49(4), pp.510-515.
- 7 - Borges MF, Teixeira FCC, Feltrin AK, et al. 2016 Clonidine-stimulate growth hormone concentration (cut-off values) measured by immunochemiluminescent assay (ICMA) in children and adolescents with short stature. *Clinics* 71(4)226-231.

1.3 – Teste de estímulo de GH com glucagon



Indicação

- Suspeita de deficiência de GH



Protocolo

- Material: soro.
- Idade mínima: a partir de 1 ano, desde que com peso igual ou superior a 10 kg.
- Preparo do paciente:
 - Crianças de 1 a 5 anos: fazer jejum de seis horas.
 - Acima de 5 anos: fazer jejum de oito horas.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar, por via intramuscular profunda ou subcutânea, glucagon na dose de 0,03 mg/kg, nunca ultrapassando a dose máxima de 1 mg ou, se o paciente tiver mais de 90 kg, de 1,5 mg.
 - Fazer novas coletas após 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos da administração do glucagon* em indivíduos até 18 anos. Na população com idade superior a 18 anos, realizar coletas também nos tempos 210 e 240 minutos.
 - Realizar controle de glicemia capilar em todas as amostras pelo risco de hipoglicemia.

* Em caso de avaliação concomitante do eixo corticotrófico, o GH também pode ser dosado, em paralelo com o cortisol, nos tempos 210 e 240 minutos.

Método para dosagem do GH

- Ensaio imunométrico quimioluminescente



Interpretação

- Respostas normais:
 - GH acima de 3 microg/L em adultos com IMC até 25 kg/m²;
 - GH acima de 1 microg/L em adultos com IMC acima de 25 kg/m²;
 - GH acima de 1 microg/L para dose fixa de glucagon;
 - GH acima de 2 microg/L para dose por peso.



Efeitos colaterais

- Dor abdominal efêmera
- Náuseas e vômitos transitórios
- Possibilidade de hipoglicemia no fim do procedimento



Interferente

- Estresse antes do exame, por elevar o GH nos tempos iniciais de coleta.



Contraindicação

- Suspeita de feocromocitoma



Comentários

• O glucagon estimula a liberação de GH por provável inibição do tônus somatostatinérgico, sendo o mecanismo exato desse efeito ainda desconhecido. O fato é que a substância funciona como um potente estímulo para liberar o hormônio de crescimento, podendo também ser usada na investigação de deficiência de GH em adultos como alternativa ao teste de tolerância insulínica. A principal desvantagem da prova são os efeitos colaterais transitórios (náuseas e vômitos) e a resposta diminuída em cerca de 10% a 20% dos indivíduos normais.



Referências bibliográficas

- 1 - Aimaretti G, Baffoni C, Di Vitto L, et al. 2000 Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. *Eur J Endocrinol.* 142:347-352.
- 2 - Mitchell ML, Byrne MJ, Sanchez Y, Sawin CT. 1970 Detection of growth hormone deficiency: the glucagon stimulation test. *N Engl J Med.* 282:539-541.
- 3 - Beverly M. K. Biller, Mary H. Samuels, Anthony Zagar, et al. 2002 Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 2067-2079.
- 4 - Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. 2007 Hypothalamus & Pituitary Gland. In: Gardner DG & Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, McGraw-Hill; 125t.
- 5 - Giuffrida FM, Berger K, Monte L, Oliveira CH, et al. 2009 Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. *Growth Horm IGF Res* 19 (1):77-81.
- 6 - Strich D, Terespolsky N, Gillis D. Glucagon Stimulation Test for Childhood Growth Hormone Deficiency: Timing of the Peak is Important. *J Pediatric* 2009 Mar;154(3):415-7.
- 7 - Yuen KCJ; Tritor NA; Samsor SL, et al. 2016. AACE. Update on growth hormone stimulation testing and proposed revised cut-point for the glucagon stimulation test in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Endocrine Practice* 22(10):1235-1244.
- 8 - Hamrahiam AH, Yuen KCJ, Gordon MB, et al. 2016. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary* 19: 332-341.

1.4 – Teste do exercício



Indicação

- Suspeita de deficiência de GH



Protocolo

- Material: soro.
- Faixa etária indicada: dos 8 aos 15 anos.
- Preparo do paciente: fazer jejum de oito horas.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Orientar o paciente a fazer exercício contínuo em esteira ergométrica por 20 minutos.
 - Se necessário, aumentar inclinação e/ou velocidade da esteira.
 - Manter o paciente em repouso por dez minutos.
 - Fazer a coleta final.



Método para dosagem do GH

- Ensaio imunométrico quimioluminescente



Interpretação

- Não há valores de referência estabelecidos para a dosagem de GH após exercício. Para a população pediátrica, os limites de normalidade foram determinados com base na medida do hormônio de crescimento após clonidina e, para os adultos, após estímulo com insulina.
- Pacientes pediátricos pós-clonidina: acima de 3,3 microg/L.
- Adultos pós-insulina: acima de 5,1 microg/L.



Efeitos colaterais

- Não há.



Interferente

- Estresse antes do exame, por elevar o GH no tempo inicial de coleta.



Contraindicações

- Cardiopatia
- Qualquer situação que restrinja o exercício físico



Comentários

- O teste do exercício utiliza um estímulo fisiológico e dispensa a administração de medicamentos. No entanto, apresenta baixo poder preditivo, uma vez que, em cerca de um terço das crianças pré-púberes normais, não há resposta do GH ao exercício.



Referências bibliográficas

- 1 - Aimaretti G, Baffoni C, Di Vitto L, *et al.* 2000 Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. *Eur J Endocrinol.* 142:347-352.
- 2 - Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. 1998 The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev.* 19:203-223.
- 3 - Keenan BS, Kilmer LB Jr, Sode J. 1972 Growth hormone response to exercise. A test of pituitary function in children. *Pediatrics* 50:760-764.
- 4 - Silva EGP, Slhessarenko N, Arnhold JJP, *et al.* 2003 GH Values after Clonidine Stimulation Measured by Immunofluorometric Assay in Normal Prepubertal Children and GH-Deficient Patients. *Horm Res.* 59 (5): 229-33.
- 5 - Beverly M. K. Biller, Mary H. Samuels, Anthony Zagar, *et al.* 2002 Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 2067-2079.
- 6 - Zueger, T, Alleman, S, Christ, C, Stettler, C. 2011 Exercise-induced GH secretion in the assessment of GH deficiency in adults individuals. *Eur J Endocrinol.* 165 723-728.

2 TESTES PARA A AVALIAÇÃO DA ATIVAÇÃO DO EIXO GONADAL



2.1 – Teste de estímulo com LHRH para dosagem de LH e FSH



Indicações

- Estudo da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em crianças com suspeita de puberdade precoce
- Monitoração de terapia com análogo de GnRH



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêmham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar 100 µg de LHRH por via endovenosa.
 - Fazer novas coletas após 15, 30 e 60 minutos da administração de LHRH.



Método para dosagem das gonadotrofinas

- Ensaio eletroquimioluminométrico



Interpretação

- Para a avaliação de maturidade sexual em crianças e adolescentes*
 - LH:
 - Sexo masculino: pico superior a 3,3 UI/L.
 - Sexo feminino: pico superior a 4,1 UI/L.
 - Crianças pré-púberes: incremento maior do FSH em relação ao LH.

*Em adultos, não existem valores de referência definidos para as dosagens de LH e FSH pós-LHRH.

– FSH:

- Há uma grande sobreposição da resposta do FSH entre indivíduos normais e com distúrbios puberais, o que não permite boa diferenciação entre essas duas populações.



Efeitos colaterais (raros)

- Náuseas
- Cefaleia
- Dor abdominal
- Sangramento vaginal



Contraindicações

- Não há.



Comentários

- As gonadotrofinas (LH e FSH) são produzidas e liberadas pela hipófise e estão sob o controle do hipotálamo por meio do estímulo do LHRH, sigla de LH *releasing hormone*, ou GnRH, e do *feedback* dos esteroides sexuais e dos peptídeos produzidos nas gônadas, como a inibina. Quando administrado por via endovenosa, o LHRH atua diretamente na hipófise, estimulando-a a liberar LH e FSH. Os níveis de resposta variam muito, dependendo de idade e sexo do paciente.



Referências bibliográficas

- 1 - Brito VN, Batista MC, Borges MF, *et al.* 1999 Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(10):3539-44.
- 2- Brito VN, Latronico AC, Arnhold JJ, Mendonca BB, *et al.* 2004 A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4338-42.
- 3 - Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD. *et al.* 2007 Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(4): 1424-29.
- 4 - Nurgün Kandemir, Hüseyin Demirbilek, Zeynep Alev Özön, Nazlı Gönç, and Ayfer Alikaşifoğlu GnRH Stimulation Test in Precocious Puberty: Single Sample is Adequate for Diagnosis and Dose Adjustment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* Mar 2011; 3(1): 12–17.
- 5 - Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Apr;60(2):163-72. doi: 10.1590/2359-3997000000144. Review. *Erratum in: Arch Endocrinol Metab.* 2016 Aug;60(4):407.

2.2 – Teste de estímulo com análogo de GnRH (leuprolide) para dosagem de LH



Indicações

- Investigação de ativação do eixo gonadal em crianças com suspeita de puberdade precoce
- Monitoração da terapia com análogo de GnRH, em substituição ao teste de estímulo com LHRH



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêm três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal de LH.
 - Administrar, por via intramuscular ou subcutânea, leuprolide 3,75 mg, triptorrelina 3,75 mg, gossarrelina 3,75 mg ou leuprolide 11,25 mg.
 - Fazer nova coleta de LH após 120 minutos.



Método para dosagem de LH

- Ensaio eletroquimioluminométrico



Interpretação

- Avaliação de maturidade sexual:
 - Basal: acima de 0,3 UI/L.
 - Pico de LH após análogo de LHRH: acima de 8 UI/L.
- Avaliação de bloqueio de eixo gonadal com o uso do agonista do GnRH:
 - LH após agonista de GnRH mensal ou trimestral: inferior a 4 UI/L.



Efeitos colaterais (raros)

- Náuseas
- Cefaleia
- Dor abdominal
- Sangramento vaginal



Contraindicações

- Não há.



Comentários

- O LHRH, sigla de LH *releasing hormone*, ou GnRH, é o hormônio hipotalâmico liberador de LH e FSH. O agonista do LHRH, o leuprolide, atua nos receptores hipotalâmicos do GnRH de maneira aguda e estimula a liberação de LH e FSH, mas, ao longo do tempo, leva ao bloqueio do eixo gonadotrófico. Esse medicamento pode ser usado como substituto do GnRH no teste de estímulo com LHRH. Os níveis de resposta variam muito, dependendo de idade e sexo do paciente.



Referências bibliográficas

- 1 - Fuqua, JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98(6):2198-2207.
- 2 - Brito VN, Latronico AC, Arnhold JJ, Mendonça BB, *et al.* A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4338-42.
- 3 - Macedo DB, Cuckie P, Mendonça BB, Latronico AC, Brito VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014, 58(2): 108-117.
- 4 - Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Silva PCA, Guerra-Junior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2016, 60(2): 163-172.



3 TESTES PARA A AVALIAÇÃO DA RESERVA HORMONAL DA HIPÓFISE ANTERIOR

3.1 – Teste de estímulo com LHRH para dosagem de LH e FSH



Indicação

- Avaliação de reserva hipofisária gonadotrófica



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar 100 µg de LHRH por via endovenosa.
 - Fazer novas coletas após 15, 30 e 60 minutos da administração de LHRH.



Método para dosagem das gonadotrofinas

- Ensaio eletroquimioluminométrico



Interpretação

- Para a avaliação de maturidade sexual em crianças e adolescentes*
 - LH: valores de pico inferiores a 0,8 UI/L são mais indicativos de hipogonadismo hipogonadotrófico em meninos.
 - FSH: há uma grande sobreposição da resposta do FSH entre indivíduos normais e com distúrbios puberais, o que não permite boa diferenciação entre essas duas populações.

*Em adultos, não existem valores de referência definidos para as dosagens de LH e FSH pós-LHRH.



Efeitos colaterais (raros)

- Náuseas
- Cefaleia
- Dor abdominal
- Sangramento vaginal



Contraindicações

- Não há.



Comentários

- As gonadotrofinas (LH e FSH) são produzidas e liberadas pela hipófise e estão sob o controle do hipotálamo por meio do estímulo do LHRH e do *feedback* dos esteroides sexuais e dos peptídeos produzidos nas gônadas, como a inibina. O teste de estímulo com LHRH geralmente não distingue a doença hipofisária da hipotalâmica e não é seguro para a diferenciação entre hipogonadismo hipogonadotrófico e atraso constitucional em crianças com retardo puberal.
- Em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico, a utilidade desta prova tem sido questionada devido a resultados muito variáveis e dependentes da gravidade da deficiência das gonadotrofinas.



Referências bibliográficas

- 1 - Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Arch Dis Child*. 2016 101: 481-8.
- 2 - Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD *et al*. 2007. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(4): 1424-29.

3.2 – Teste de estímulo com TRH para dosagem de TSH



Indicações

- Avaliação da reserva tirotrófica
- Diagnóstico diferencial entre resistência aos hormônios tireoidianos e tumor hipofisário produtor de hormônio tiroestimulante (TSH)



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de três horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar 200 µg de TRH por via endovenosa.
 - Fazer novas coletas para a dosagem de TSH nos tempos 15, 30 e 60 minutos após a administração de TRH.



Método para dosagem do TSH

- Ensaio eletroquimioluminométrico



Interpretação

- Resposta normal: incremento mínimo de 5 mUI/L no valor basal ou aumento de cerca de dez vezes o valor basal nos tempos 15 e 30 minutos.
- Resposta exacerbada entre 15 e 30 minutos: sugestiva de hipotireoidismo primário.
- Resposta exacerbada e tardia, com pico por volta dos 60 minutos: condizente com hipotireoidismo terciário.
- Falha na resposta: sugestiva de hipotireoidismo secundário ou supressão do eixo hipotálamo-hipofisário por excesso de hormônios tireoidianos endógenos ou exógenos.
- A prova serve ainda para diferenciar resistência aos hormônios da tireoide e tumores hipofisários produtores de TSH. Por volta de 94-100% dos pacientes resistentes respondem ao estímulo, o que não ocorre em 61% dos portadores de tumores que produzem TSH.
- Resposta inadequada: possível em idosos, em quadros depressivos, na acromegalia, na insuficiência renal crônica e diante do uso de glicocorticoides ou drogas dopaminérgicas.



Efeitos colaterais (fugazes)

- Rubor facial
- Náusea
- Urgência miccional
- Calor no rosto e no corpo
- Calor perineal
- Vontade de evacuar
- Gosto amargo na boca
- Sudorese
- Cefaleia
- Aperto no peito
- Tontura
- Lipotimia
- Taquicardia



Observação

- Há relato de apoplexia de tumor hipofisário (necrose tumoral).



Interferentes

- Hormônios tireoidianos



Contraindicações

- Não há.



Comentários

- O teste de estímulo com TRH tem utilidade na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, na suspeita de hipotireoidismo de origem central, ou seja, decorrente de tumores, cirurgia, radioterapia e outras causas de hipopituitarismo. Quando há lesão hipofisária, a resposta do TSH ao TRH é baixa. Na lesão hipotalâmica, observa-se resposta normal ou exagerada. Contudo, alguns indivíduos com doença hipofisária podem responder ao TRH.
- A prova serve ainda para diferenciar resistência aos hormônios da tireoide e tumores hipofisários produtores de TSH. Por volta de 94-100% dos pacientes resistentes respondem ao estímulo, o que não ocorre em 61% dos portadores de tumores que produzem TSH.



Referências bibliográficas

- 1 - Snyder PJ, Utiger RD. 1972 Response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 34:380-385.
- 2 - Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, et al. 1993 Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test response employing third- and fourth-generation TSH assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:494-498.
- 3 - Refetoff S, Weiss RE, Usala S. 1993 The syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev.* 14:822-834.
- 4 - Moncayo H, Dapunt O, Moncayo R. 2007 Diagnostic accuracy of basal TSH determinations based on the intravenous TRH stimulation test: An evaluation of 2570 tests and comparison with the literature. *BMC Endocrine Disorders* 2007, 7:5.
- 5 - Grunenwald S, Caron P. 2014 Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary* 2014 feb 20.

3.3 – Teste de supressão do GH com glicose



Indicações

- Diagnóstico de hipersecreção autônoma do GH em casos suspeitos de acromegalia e gigantismo
- Controle de cura em pacientes tratados



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar, por via oral, 75 g de glicose (para adultos) ou 1,75 g/kg de peso (para crianças até 42 kg).
 - Fazer novas coletas nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da glicose.



Métodos para dosagem de GH e glicose

- Ensaio imunométrico quimioluminescente (GH)
- Enzimático (glicose)



Interpretação

- Resposta normal: GH inferior a 0,4 µg/L exclui acromegalia.
- Para controle de cura:
 - GH igual ou superior a 0,4 µg/L: sugestivo de doença ativa.
 - GH igual ou inferior a 0,4 µg/L: compatível com remissão da doença.



Efeitos colaterais

- Náuseas e vômitos



Interferentes

- Não há.



Contraindicações

- Não há.



Comentário

- A hiperglicemia diminui os níveis séricos do GH, que, em indivíduos normais, podem chegar a valores indetectáveis. Essa redução não é observada na acromegalia, visto que a hipersecreção do hormônio independe do eixo hipotálamo-hipofisário. É possível observar resultados falso-positivos em pacientes com diabetes mellitus, doença hepática, doença renal na adolescência e anorexia nervosa. Resultados falso-negativos podem ocorrer e devem ser analisados em conjunto com a dosagem de IGF-I (somatomedina C) e com os dados clínicos do paciente.



Referências bibliográficas

- 1 - Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JAH, Giustina A. 2013 A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary* 16: 294–302.
- 2 - Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. 2011 American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – update. *Endocr Pract.* 17 (suppl 4).
- 3 – Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. 2018 A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 14: 552-561.

3.4 – Teste de estímulo para dosagem de cortisol após insulina



Indicação

- Diagnóstico de insuficiência adrenal



Protocolo

- Materiais: soro (cortisol) e plasma (glicose).
- Idade mínima: a partir de 2 anos, desde que com peso igual ou superior a 10 kg.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de três horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Medir a glicemia capilar.
 - Administrar, por via endovenosa, insulina regular na dose de 0,1 UI/kg de peso ou de 0,05-0,1 UI/kg de peso, nos casos suspeitos de hipopituitarismo, ou de 0,15-0,3 UI/kg de peso, nos casos potencialmente associados com resistência insulínica, como síndrome de Cushing, diabetes mellitus tipo 2, acromegalia e obesidade.
 - Fazer novas coletas nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos, para a dosagem do cortisol, e nos tempos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos, para a dosagem de glicose.
 - Caso não haja glicemia capilar inferior a 40 mg/dL, queda da glicemia superior a 50% do valor basal ou sintomas até o tempo 30 minutos, administrar nova dose de insulina (metade da inicial).
 - Controlar a glicemia capilar a cada 15 minutos até o tempo 60 e, após esse período, a cada coleta.
 - Manter acesso venoso para a aplicação endovenosa de glicose em pacientes que não apresentarem rápida normalização dos níveis glicêmicos ou sintomatologia intensa.



Métodos para dosagem de cortisol e glicose

- Imunoensaio competitivo quimioluminescente (cortisol)
- Enzimático colorimétrico (glicose)



Interpretação

- Para que o teste seja considerado válido e possa ser interpretado, é necessária a documentação de glicemia inferior a 40 mg/dL ou queda da glicemia superior a 50% do valor basal.
- Valor normal: resposta de cortisol igual ou superior a 18 µg/dL.



Efeitos colaterais

- Hipoglicemia importante, com sintomas adrenérgicos e neurológicos típicos, podendo evoluir para crise convulsiva.



Interferentes

- Prednisona
- Prednisolona
- Metilprednisolona
- Hidrocortisona



Observação

- A dexametasona não interfere no ensaio para a dosagem do cortisol.



Contraindicações

- Idade inferior a 2 anos de idade e peso inferior a 10 kg
- Faixa etária acima dos 60 anos
- Cardiopatia isquêmica
- Epilepsia
- Antecedente de acidente vascular cerebral



Comentários

- A hipoglicemia induzida por insulina é ainda considerada o padrão-ouro entre os testes que estudam a reserva adrenal. O exame avalia todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, uma vez que a hipoglicemia estimula a secreção de CRH e ACTH, sendo empregado em suspeitas de insuficiência adrenal primária, secundária (hipofisária) ou terciária (hipotalâmica).



Referências bibliográficas

- 1 - Schmidt L, Lahner H, Mann K, Petersenn S. 2003 Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol on comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(9):4193-4198.
- 2 - Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. 1999 Comparison of the low dose short Synacthen test (1 µg), the conventional dose short Synacthen test (250 µg), and the insulin tolerance test for assesment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(3):838-843.
- 3 - Cho HY, Kim JH, Kim SW, Shin CS, Park KS, Kim SW, Jang HC, Kim SY. 2014 Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high dose short Synacthen test (250 µg) and the low dose short Synacthen test (1 µg) in assessing central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 0, 1-8.
- 4 - Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Selcuklu A, Kelestimur F. 2015 A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf).* 82(1):45-52.

3.5 – Megateste



Indicação

- Avaliação da função hipofisária



Protocolo

- Materiais: soro e plasma.
- Idade mínima: a partir de 2 anos, desde que com peso igual ou superior a 10 kg.
- Preparo do paciente:
 - Crianças de 2 a 5 anos: fazer jejum de seis horas.
 - Acima de 5 anos: fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostras basais para dosar hormônio de crescimento (GH), prolactina (PRL), hormônio luteinizante (LH), hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio tiroestimulante (TSH), cortisol e glicemia.
 - Medir a glicemia capilar.
 - Administrar, por via endovenosa, 200 µg de TRH, 100 µg de LHRH e 0,1 U/kg de insulina regular (ou 0,05-0,1 UI/kg de peso, nos casos suspeitos de hipopituitarismo, ou 0,15-0,3 UI/kg de peso, nos casos potencialmente associados com resistência insulínica, como síndrome de Cushing, diabetes mellitus tipo 2, acromegalia e obesidade).
 - Fazer novas coletas de sangue nos seguintes tempos:
 - Aos 15 minutos, para dosar LH, FSH, PRL, TSH e glicemia;
 - Aos 30 minutos, para dosar LH, FSH, PRL, TSH, cortisol, GH e glicemia;
 - Aos 60 minutos, para dosar LH, FSH, PRL, TSH, cortisol, GH e glicemia;
 - Aos 90 minutos, para dosar cortisol, GH e glicemia;
 - Aos 120 minutos, para dosar cortisol, GH e glicemia.
 - Caso não ocorra hipoglicemia (glicemia capilar abaixo de 40 mg/dL, queda da glicemia superior a 50% da glicemia basal ou sintomas) até o tempo 30 minutos, administrar metade da dose inicial de insulina regular endovenosa.
 - Controlar a glicemia capilar a cada 15 minutos até o tempo 60 e, após esse período, a critério médico.



Métodos para dosagens hormonais e de glicose

- Ensaio imunométrico quimioluminescente (GH e PRL)
- Ensaio eletroquimioluminométrico de terceira geração (TSH)
- Ensaio eletroquimioluminométrico (FSH e LH)
- Imunoensaio competitivo quimioluminescente (cortisol)
- Enzimático colorimétrico (glicose)



Interpretação

- É similar à dos testes realizados individualmente.



Efeitos colaterais

- São similares aos dos testes realizados individualmente.



Interferentes

- São similares aos de cada teste realizado individualmente.



Contraindicações

- Referentes à hipoglicemia:
 - Idade inferior a 2 anos de idade e peso inferior a 10 kg;
 - Faixa etária acima dos 60 anos;
 - Cardiopatia isquêmica;
 - Epilepsia;
 - Antecedente de acidente vascular cerebral.



Comentários

- O TSH, a prolactina, o ACTH, o LH, o FSH e o GH são produzidos e liberados pela hipófise anterior e estão sujeitos a controle hipotalâmico. A avaliação desses hormônios pelo teste de estímulo combinado, o chamado megateste, tem utilidade na suspeita de hipopituitarismo decorrente de afecções hipotálamo-hipofisárias, a exemplo de tumores, traumas e isquemia pós-parto, bem como após cirurgia ou radioterapia.



Referências bibliográficas

- 1 - Sheldon WR Jr, DeBold CR, Evans WS, et al. 1985 Rapid sequential intravenous administration of four hypothalamic releasing hormones as a combined anterior pituitary function test in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 60:623-630.
- 2 - Schmidt L, Lahner H, Mann K, Petersenn S. 2003 Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol on comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(9):4193-4198.
- 3 - Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. 1999 Comparison of the low dose short Synacthen test (1 µg), the conventional dose short Synacthen test (250 µg), and the insulin tolerance test for assesment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(3):838-843.
- 4 - Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD et al. 2007. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(4): 1424-29.

4 TESTES PARA A AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA HIPÓFISE POSTERIOR



Considerações gerais

A medida do hormônio antidiurético (ADH) e as dosagens sérica e urinária de sódio e da osmolalidade permitem avaliar a secreção de ADH pela neuro-hipófise e sua ação nos tubos coletores renais. Essas dosagens também podem ser úteis no esclarecimento de suspeita da síndrome de secreção inapropriada de ADH.

4.1 – Teste de restrição hídrica



Indicações

- Investigação do diabetes insipidus com apresentação frustra ou clinicamente compensado
- Diagnóstico diferencial com a polidipsia psicogênica ou primária



Protocolo

- Materiais: soro e urina.
- Idade mínima: a partir de 6 anos.
- Preparo do paciente:
 - Tomar água livremente na véspera do exame.
 - Fazer um jejum leve antes do teste.
 - Não fumar nem tomar café, chá ou chocolate no dia da coleta.
 - Não realizar o exame na vigência de menstruação.
- Procedimento:

Primeira parte

- Colher sangue e urina para avaliação das osmolalidades plasmática e urinária.
 - Obter os valores de peso, pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC).
 - Iniciar a restrição hídrica.
-
- Após uma hora, colher todo o volume da diurese para a avaliação da osmolalidade urinária.
 - Controlar novamente peso, PA e FC.
-
- Continuar o mesmo procedimento a cada hora até:
 - Perda de 3% do peso corporal para adolescentes/adultos e de 5% para crianças ou
 - Osmolalidade urinária com incremento menor que 10% entre duas amostras consecutivas ou

>>

- >>
- Osmolalidade plasmática superior ou igual a 295 mOsm/kg com osmolalidade urinária inferior a 300 mOsm/Kg ou
 - Osmolalidade urinária superior ou igual a 600 mOsm/kg ou
 - Por um período de oito horas.

- Liberar dieta seca.

Segunda parte

- Colher sangue para a avaliação de osmolalidade plasmática no fim da restrição.
- Administrar 0,1 mL (10 mcg) de ADH sintético (DDAVP) por via intranasal, exceto nos casos em que a osmolalidade urinária tiver sido superior a 600 mOsm/Hg, pois o diabetes insipidus está descartado nessa circunstância.
- Liberar a ingestão hídrica.
- Após uma hora, colher sangue e urina para a avaliação das osmolalidades plasmática e urinária.

Método para dosagem das osmolalidades plasmática e urinária

- Osmometria pela medida do abaixamento crioscópico

Interpretação

Primeira parte

Diagnóstico	Osmolalidade urinária (mOsm/kg)	Osmolalidade plasmática (mOsm/kg)
Normal	>600	<295
DI	<300	>295

Segunda parte (DI central versus nefrogênico)

Diagnóstico	Osmolalidade urinária (mOsm/Kg) após desidratação	Osmolalidade urinária (mOsm/Kg) após DDAVP
DI central	<300	Aumento >50% do inicial
DI nefrogênico	<300	Aumento <10% do inicial
DI central parcial e DI nefrogênico	>300	Aumento de 10% a 50% do inicial
Polidipsia primária	>600	>600

Comentários

- O teste da restrição hídrica é usado para diagnosticar a deficiência de síntese e/ou a resistência à ação do ADH, bem como o diabetes insipidus (DI), e diferenciar essa condição de outras causas de poliúria, como a polidipsia primária ou psicogênica. A prova baseia-se no fato de que, em indivíduos normais que fazem restrição hídrica, há um discreto aumento da osmolalidade sérica, já suficiente para causar a liberação de ADH. Por meio da ação do hormônio nos túbulos coletores renais, ocorre a reabsorção de água livre e a consequente elevação da osmolalidade urinária, seguida da normalização da osmolalidade sérica. No DI, a osmolalidade urinária não aumenta após a restrição hídrica, apesar da maior osmolalidade sérica. Essa forma de diabetes pode resultar da deficiência de ADH, quando dita central, ou ser causada pela resistência à ação do hormônio nos rins, quando dita nefrogênica. Por isso, a segunda parte do teste inclui a administração de DDAVP. No DI central, a osmolalidade urinária se eleva, o que não ocorre no DI nefrogênico.

Referências bibliográficas

- 1 - Maghine M, Cosi G, Genovese E, et al. 2000 Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med.* 343:998-1007.
- 2 - Miller M, Dalakos T, Moses AM et al. 1970 Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 73:721-729.
- 3 - Majzoub JA, Srivatsa A. Diabetes Insipidus: clinical and basic aspects. *Pediatr Endocrinol Ver.* 2006; 4 Suppl 1:60-5.
- 4 - Jane JA, Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabete insipidus. *Pituitary* 2006; 9(4):327-9.
- 5 - Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(7):1820-32.

5 TESTES PARA A AVALIAÇÃO DA ESTEROIDOGÊNESE ADRENAL E GONADAL



Considerações gerais

Em muitas situações, a dosagem basal de hormônios relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal não basta para avaliar sua integridade. Nos pacientes que requerem uma análise da reserva hipofisária ou adrenal, assim como da integridade das vias de síntese esteroidogênica adrenal, há necessidade da aplicação de provas funcionais, como o estímulo das glândulas adrenais com ACTH ou a supressão do eixo hipófise-adrenal com dexametasona. A reserva hipofisária pode ser testada por meio do estímulo com o hormônio liberador de corticotrofina, o CRH.

Convém frisar que a qualidade do ensaio para a dosagem dos esteroides adrenais é de extrema importância, em vista do risco de reação cruzada entre esses hormônios. Em tais casos, os processos de extração e cromatografia conseguem separar os esteroides interferentes antes da realização do ensaio. Além disso, metodologias novas, como a espectrometria de massa, melhoraram de forma significativa a especificidade da dosagem dos esteroides adrenais.

Testes funcionais também podem ser de grande valia para o diagnóstico diferencial de problemas relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, principalmente durante a infância, quando ele está quiescente. Tais distúrbios incluem doenças genéticas herdadas ou adquiridas com potencial de causar anormalidades da diferenciação sexual e/ou afetar o desenvolvimento puberal. Dentre esses testes, vale destacar o de estímulo das gônadas com gonadotrofina coriônica (hCG), utilizado para a avaliação da resposta testicular.

Figura 1

Representação esquemática da esteroidogênese adrenal

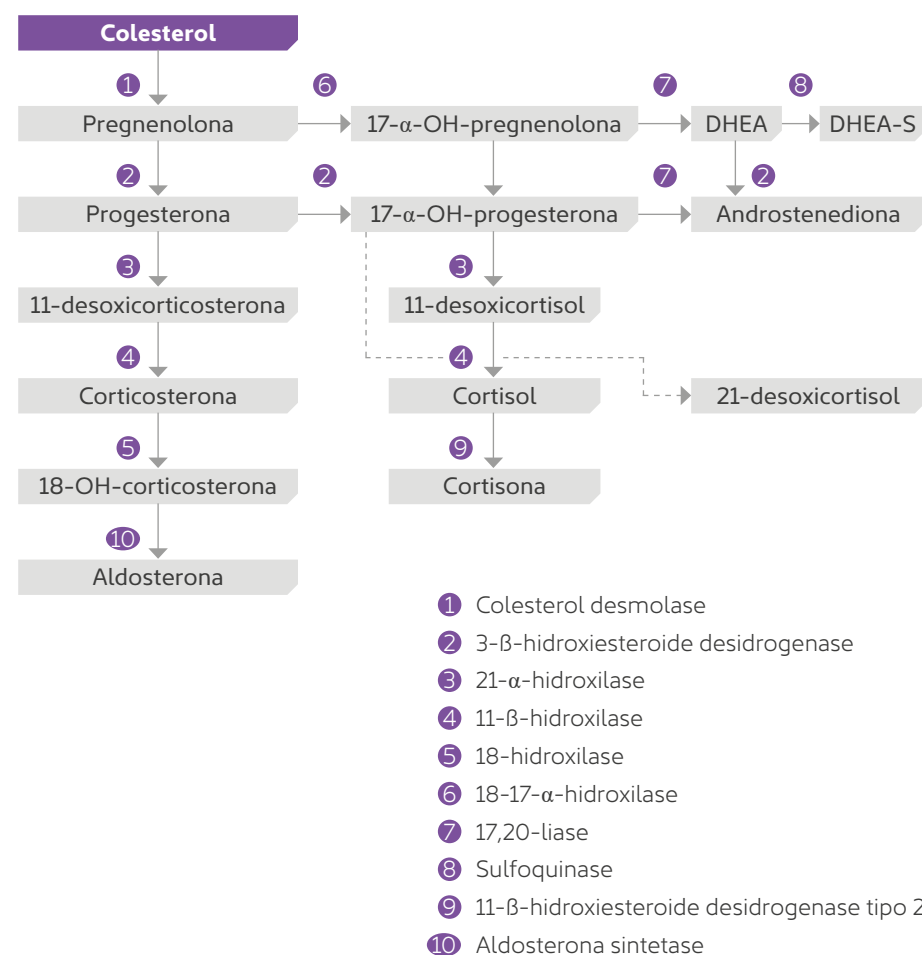
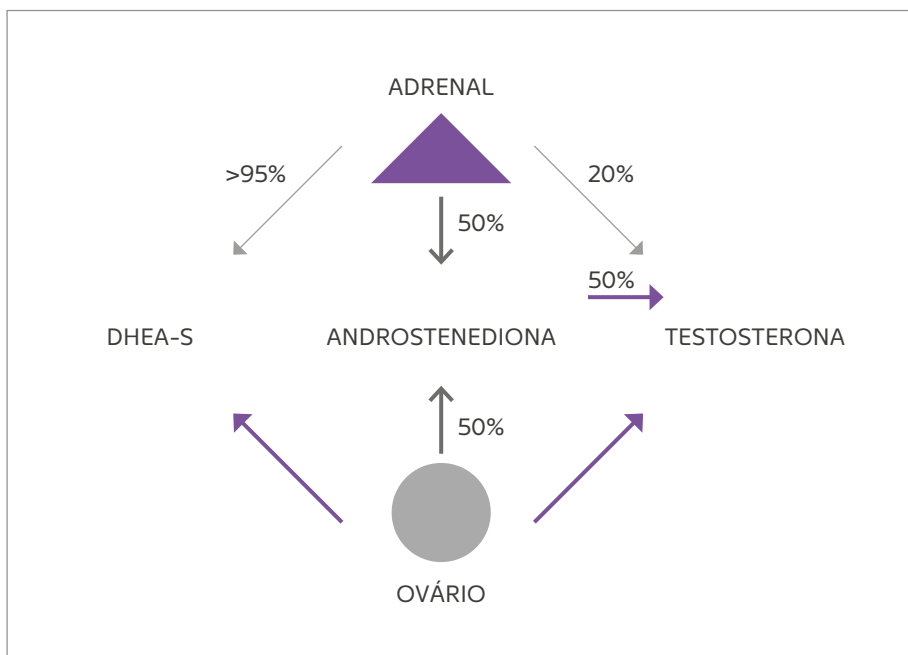


Figura 2

Representação esquemática da distribuição da esteroidogênese sexual ovariana e adrenal



5.1 – Avaliação de defeito de síntese de esteroides

Tabela 1

Características moleculares e laboratoriais das formas mais prevalentes de hiperplasia adrenal congênita [1]

	Deficiência de 21-hidroxilase	Deficiência de 11-β-hidroxilase	Deficiência de 17-α-hidroxilase	Deficiência de 3-β-hidroxilase
Gene	<i>CYP21</i>	<i>CYP11B1</i>	<i>CYP17</i>	<i>HSD3B2</i>
Localização cromossômica	6p21.3	8q21.22	10q24.3	1p13.1
Glicocorticoides	↓ ou normal	↓	↓	↓
Mineralocorticoides	↓ ou normal	↑	↑	↓
Andrógenos	↑	↑	↓	↓
Estrógenos	↓ relativa no sexo feminino	↓ relativa no sexo feminino	↓	↓
Sódio	↓ ou normal	↑	↑	↓
Potássio	↑ ou normal	↓	↓	↑
Metabólito elevado	17OHP, 21DF	DOC, composto S	DOC, B	DHEA, 17OHPregnen

Legenda:

- 17OHP = 17-hidroxiprogesterona
- DOC = desoxicorticosterona
- B = corticosterona
- DHEA = de-hidroepiandrosterona
- 17OHPregnen = 17-hidroxipregnenolona
- composto S = 11-desoxicortisol
- 21DF = 21-desoxicortisol

5.1.1 Teste de estímulo com ACTH para a avaliação da deficiência de 21-hidroxilase

- Indicação**
- Diagnóstico da deficiência de 21-hidroxilase
- Protocolo**
- Material: soro.
 - Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Realizar a coleta entre o 2º e o 8º dia do ciclo menstrual.
 - Procedimento:
 - Puncionar a veia com cateter.
 - Colher amostra basal para dosar a 17-OH-progesterona (17OHP) entre 7 e 9 horas da manhã ou até duas horas após o horário habitual de o paciente acordar.
 - Administrar 250 µg de ACTH sintético por via endovenosa ou intramuscular. Em crianças, a dose de ACTH sintético (Synachten ou Cortrosyn) varia de acordo com a idade: para menores de 5 anos, calcula-se a dose de acordo com a superfície corporal (250 mcg/1,73 m²); entre 5 e 7 anos, 125 mcg; e acima de 7 anos, 250 mcg.
 - Fazer nova coleta de sangue 60 minutos após a administração do ACTH.

Método para dosagem da 17OHP

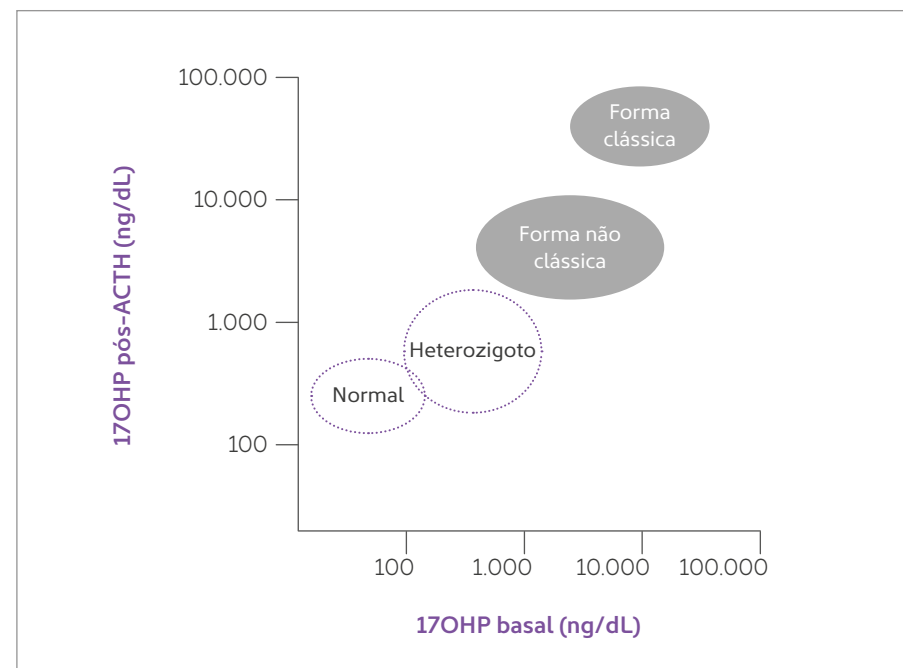
- Cromatografia líquida seguida de espectrometria de massa em tandem

Interpretação

- Pico de 17OHP acima de 1.000 ng/dL: sugere diagnóstico de deficiência de 21-hidroxilase (*figura 3*).
- 17OHP entre 1.000 e 1.500 ng/dL: pode ser também encontrado em heterozigotos, nos quais a confirmação definitiva do quadro depende de teste genético.

Figura 3

Normograma com os níveis basais de 17OHP após ACTH nas diversas formas da deficiência de 21-hidroxilase em heterozigotos e em indivíduos normais



Adaptado das referências 1 e 2.

Observação

- Vale notar a superposição de valores entre indivíduos normais e heterozigotos. A dosagem de 21-desoxicortisol, o 21DF, metabólito 11-beta-hidroxilado da 17OHP (*figura 1*), após estímulo com ACTH pode ser útil para a diferenciação de heterozigotos e indivíduos normais. Valores de 21DF iguais ou superiores a 40 ng/dL após ACTH sugerem estado de heterozigose. [5]

Tabela 3

Características laboratoriais das formas clínicas de deficiência de 21-hidroxilase [1]

	Forma clássica perdedora de sal	Forma clássica virilizante simples	Forma não clássica
Aldosterona	↓	Normal	Normal
Renina	↑	Pode estar ↑	Normal
Cortisol	↓	↓	Normal
17-OH-progesterona (ng/dL)	>20.000	>10.000 – 20.000	1.000* – 10.000 (pós-ACTH)

*Um resultado de 17OHP após estímulo com ACTH entre 1.000 e 1.500 ng/dL pode ser encontrado em heterozigotos e na forma não clássica de deficiência de 21-hidroxilase. Em tais casos, a dosagem de 21DF após estímulo com ACTH pode auxiliar o clínico, uma vez que valores acima de 300 ng/dL após estímulo são compatíveis com a forma não clássica, mas apenas o estudo genético é padrão-ouro para o diagnóstico.

**Efeitos colaterais**

- Rubor facial
- Reações alérgicas (raramente)

**Contraindicação**

- Hipersensibilidade ao ACTH

**Interferentes**

- Corticoides
- Antiandrógenos

**Observação**

- Para converter ng/dL para ng/mL, é necessário dividir por 100.

**Comentários**

- O teste de estímulo com ACTH diagnostica casos de hiperplasia adrenal decorrente de deficiências enzimáticas na síntese de esteroides. Na deficiência de 21-hidroxilase, está indicado principalmente nos casos em que a diminuição da atividade da enzima é de grau leve a moderado, fato que ocorre na forma não clássica. Nesta, a ambiguidade genital não está presente e as manifestações de virilização são mais tardias. Em pacientes com a forma clássica, que se caracteriza por ambiguidade genital, com ou sem perda de sal desde o nascimento, os valores de 17-OH-progesterona ultrapassam os 10.000 ng/dL, na maioria de casos.
- É importante ressaltar que portadores heterozigotos assintomáticos de mutações no gene *CYP21* podem apresentar valores intermediários de 17-OH-progesterona, ou seja, entre 100 e 1.500 ng/dL após o estímulo com ACTH, podendo haver sobreposição de valores com indivíduos normais ou naqueles com a forma não clássica. Apesar de a dosagem de outros esteroides ser útil nessa diferenciação, como a de 21-desoxicortisol após ACTH, a genotipagem do *CYP21* é o padrão-ouro em tal contexto.

**Referências bibliográficas**

- 1 - Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. 2003 *N Engl J Med*. 349: 776-788.
- 2 - Dons RF. 1994 Hirsutism. In: Dons RF, editor. *Endocrine and Metabolic Testing Manual*. CRC Press; 9-2-9-4.
- 3 - New MI. Extensive clinical experience: Non-Classical 21-Hydroxylase Deficiency. 2006 *J Clin Endocrinol Metab*. 91: 4205-4214.
- 4 - Araújo RS, Mendonça BB, Barbosa AS, Lin CH, Marcondes JAM, Billerbeck EC, Bachega TASS 2007 Microconversion between CYP21A2 and CYP21A1P promoter regions causes the nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 92: 4028-4034.
- 5 - Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.
- 6 - Costa-Barbosa FA, Tonetto-Fernandes VF, Carvalho VM, Nakamura OH, Moura V, Bachega TA, et al. Superior discriminating value of ACTH-stimulated serum 21-deoxycortisol in identifying heterozygote carriers for 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):700-6.

5.1.2 Teste de estímulo com ACTH para a avaliação de deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase



Indicação

- Diagnóstico da deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Realizar a coleta entre o 2º e o 8º dia do ciclo menstrual.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Puncionar a veia com cateter.
 - Colher amostra basal para as dosagens de 17-OH-pregnenolona e cortisol entre 7 e 9 horas da manhã ou até duas horas após o horário habitual de o paciente acordar.
 - Administrar 250 µg de ACTH sintético por via endovenosa ou intramuscular. Em crianças, a dose de ACTH sintético (Synachten ou Cortrosyn) varia de acordo com a idade: para menores de 5 anos, calcula-se a dose de acordo com a superfície corporal (250 mcg/1,73 m²); entre 5 e 7 anos, 125 mcg; e acima de 7 anos, 250 mcg.
 - Fazer novas coletas de sangue para as dosagens de 17-OH-pregnenolona e cortisol após 60 minutos da administração do ACTH.



Métodos para dosagem de 17-OH-pregnenolona e cortisol

- Cromatografia líquida seguida de espectrometria de massa em tandem (17-OH-pregnenolona)
- Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência (cortisol)



Interpretação

- Deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 [3]:

Analito	Valor	Desvios-padrão
17-OH-pregnenolona basal	>2.300 ng/dL	≥25
17-OH-pregnenolona após estímulo	>6.700 ng/dL	≥36
Relação 17-OH-pregnenolona/cortisol basal	>6.000	≥29
Relação 17-OH-pregnenolona/cortisol após estímulo	>16.200	≥52



Observações

- Os valores de referência foram obtidos por meio da dosagem de 17-OH-pregnenolona por cromatografia líquida seguida de dosagem por radioimunoensaio [3].
- Outros valores baseados na genotipagem podem ser consultados na literatura [2].



Efeitos colaterais

- Rubor facial
- Reações alérgicas (raramente)



Contraindicação

- Hipersensibilidade ao ACTH



Interferentes

- Corticoides
- Antiandrógenos



Comentários








- A hiperplasia adrenal congênita decorrente da deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase pode se manifestar logo ao nascimento, com ou sem perda de sal, ou mais tardiamente, quando está associada à pubarca precoce em crianças. No entanto, o diagnóstico de formas não clássicas em mulheres adultas (hirsutismo, acne ou irregularidade menstrual) mostrou-se praticamente inexistente devido à ausência de mutações no gene *HSD3B2* nessa população.
- A dosagem de 17-OH-pregnenolona e a relação do valor desta com o cortisol, tanto na sua dosagem basal como após estímulo com ACTH, são significativamente maiores em portadores de mutações no gene *HSD3B2*, que causam a deficiência de 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, diferenciando efetivamente tais pacientes de indivíduos normais. Outros esteroides, como DHEA, androstenediona e 17-OH-progesterona, apresentam sobreposição em ambos os grupos.



Referências bibliográficas

- 1 - Marui S, Russell AJ, Paula FJA, Dick-de-Paula I, Marcondes JA, Mendonça BB. 2000 Genotyping of the type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase gene (HSD3B2) in women with hirsutism and elevated ACTH-stimulated β5-steroids. *Fertil Steril*. 74: 553-557.
- 2 - Lutfallah C, Wang W, Mason JI, et al. 2002 Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for Type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 87: 2611-2622.
- 3 - Mermejo LM, Elias LLK, Marui S, et al. 2005 Refining Hormonal Diagnosis of Type II 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency in Patients with Premature Pubarche and Hirsutism Based on HSD3B2 Genotyping. *J Clin Endocrinol Metab*. 90: 1287-1293.

5.1.3 Teste de estímulo com ACTH para a avaliação da deficiência de 11-beta-hidroxilase

-  **Indicação**
 - Diagnóstico da deficiência de 11-beta-hidroxilase
-  **Protocolo**
 - Material: soro.
 - Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Realizar a coleta entre o 2º e o 8º dia do ciclo menstrual.
 - Procedimento:
 - Puncionar a veia com cateter.
 - Colher amostra basal para dosar o 11-desoxicortisol entre 7 e 9 horas da manhã ou até duas horas após o horário habitual de o paciente acordar.
 - Administrar 250 µg de ACTH sintético por via endovenosa ou intramuscular. Em crianças, a dose de ACTH sintético (Synachten ou Cortrosyn) varia de acordo com a idade: para menores de 5 anos, calcula-se a dose de acordo com a superfície corporal (250 mcg/1,73 m²); entre 5 e 7 anos, 125 mcg; e acima de 7 anos, 250 mcg.
 - Fazer nova coleta de sangue 60 minutos após a administração do ACTH.
-  **Método para dosagem do 11-desoxicortisol**
 - Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem
-  **Interpretação**
 - Deficiência de 11-beta-hidroxilase: pico de 11-desoxicortisol acima de 350 ng/dL.
-  **Efeitos colaterais**
 - Rubor facial
 - Reações alérgicas (raramente)
-  **Contraindicação**
 - Hipersensibilidade ao ACTH
-  **Interferentes**
 - Corticoides
 - Antiandrógenos

Comentários

- O teste de estímulo com ACTH diagnostica casos de hiperplasia adrenal caracterizados por hiperandrogenismo decorrente de deficiências enzimáticas na síntese de esteroides. Está indicado principalmente nas hiperplasias parciais, em que a deficiência de enzimas tem grau leve a moderado e não produz um quadro clínico clássico. Já a forma mais grave da deficiência de 11-beta-hidroxilase caracteriza-se por ambiguidade sexual e hipertensão arterial.

Referências bibliográficas

- 1- Siegel SF, Finegold DN, Lanes R, Lee, PA. 1990 ACTH stimulation tests and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. *N Engl J Med.* 323:849-854.
- 2- Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Milwidsky A, Rösler O. 1990 Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 323:855-863.
- 3 - White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. 2001 *Endocrinol Metab Clin North Am.* 30: 61-79.

5.1.4 Análise do perfil completo de esteroides



Indicação

• A investigação das diversas causas de hiperplasia adrenal congênita e tumores do córtex adrenal pode ser realizada por meio da realização do perfil longo de esteroides, que inclui a dosagem dos sete esteroides: 17-OH-progesterona (17OHP), desoxicorticosterona (DOC), cortisol, cortisona, corticosterona (B), 11-desoxicortisol (composto S) e 21-desoxicortisol (21DF). A coleta pode ser basal e após estímulo de ACTH sintético, como descrito nos itens anteriores.



Protocolo

- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas e colher a amostra entre 7 e 9 horas da manhã ou até duas horas após o horário habitual de o paciente acordar.
 - Realizar a coleta entre o 2º e o 8º dia do ciclo menstrual.
- Procedimento:
 - Colher amostra para dosar 17OHP, DOC, cortisol, cortisona, B, composto S e 21DF.



Métodos para dosagem dos sete esteroides

- Cromatografia líquida seguida de espectrometria de massa em tandem



Valores de referência

Codições basais

- 17OHP:
 - Sexo masculino: até 170 ng/dL.
 - Sexo feminino:
 - Fase folicular: até 110 ng/dL;
 - Fase lútea: 86 – 400 ng/dL.
 - Recém-nascidos não prematuros: até 500 ng/dL.
 - De 1 a 12 meses: até 173 ng/dL.
 - Crianças pré-púberes: até 86 ng/dL.
- Cortisol: 7 – 25 µg/dL.
- DOC: até 25 ng/dL, para adultos.
- 11-desoxicortisol: até 45 ng/dL.
- Cortisona: 800 – 3.500 ng/dL, para adultos.
- 21DF: até 40 ng/dL.
- Corticosterona: 95 – 1.500 ng/dL.



Comentários

- O teste permite a dosagem e, portanto, a interpretação simultânea de sete esteroides diferentes envolvidos na esteroidogênese adrenal, ou seja, 17OHP, DOC, cortisol, cortisona, B, composto S e 21DF, por meio da utilização da espectrometria de massa em tandem precedida pela cromatografia líquida (LC-MS/MS), desenvolvida pelo Grupo Fleury.



Referências bibliográficas

- 1 - Turcu AF, Auchus R. 2015 The next 150 years of adrenal congenital hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 53: 63–71.
- 2 - Carvalho VM, Nakamura OH, Vieira JG, 2008 Simultaneous quantitation of seven endogenous C-21 adrenal steroids by liquid chromatography tandem mass spectrometry in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 872(1-2):154-61.
- 3 - Costa-Barbosa FA, Carvalho VM, Nakamura OH, Bachega TAAS, Vieira JG, Kater CE. 2011 Zona fasciculata 21-hydroxysteroids and precursor-to-product ratios in 21-hydroxylase deficiency: Further characterization of classic and non-classic patients and heterozygote carriers. *J Endocrinol Invest* 8 (34): 587-592.
- 4 - Costa-Barbosa FA, Tonetto-Fernandes VF, Carvalho VM, Nakamura OH, Moura V, Bachega TA, et al. Superior discriminating value of ACTH-stimulated serum 21-deoxycortisol in identifying heterozygote carriers for 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(6):700-6.
- 5 - Tonetto- Fernandes V, Lemos-Marini SH, Kuperman H, Ribeiro-Neto LM, Verreschi IT, Kater CE. Serum 21-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia: clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11beta-hydroxylase deficiency among a large group with alleged 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 91(6):2179-84.

5.2 – Avaliação de insuficiência adrenal

A avaliação inicial do cortisol matinal e do cortisol livre na urina de 24 horas é capaz de sugerir o diagnóstico de insuficiência adrenal, mas, muitas vezes, esses exames não conseguem confirmar a presença ou a ausência da insuficiência, tampouco detectar se deficiência tem origem primária (adrenal) ou central (hipófise ou hipotálamo). Por isso, o uso de testes com estimulação da hipófise e das adrenais, conjuntamente com a análise da história clínica do paciente, pode ajudar a fechar esse diagnóstico.

5.2.1 Teste de estímulo com 250 µg de ACTH para a avaliação de reserva glicocorticoide



Indicação

- Diagnóstico de insuficiência adrenal primária



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Descontinuar o uso de anticoncepcionais orais antes do teste.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêmham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal para dosar o cortisol entre 7 e 9 horas da manhã ou até duas horas após o horário habitual de o paciente acordar.
 - Administrar 250 µg de ACTH sintético por via endovenosa ou intramuscular.
 - Fazer nova coleta de sangue 60 minutos após a administração do ACTH.



Método para dosagem do cortisol

- Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência



Interpretação

- Resposta normal ao estímulo com ACTH: pico do cortisol sérico acima de 18 µg/dL.
- Resposta normal ao estímulo com ACTH via intramuscular acima de 16 µg/dL.



Efeitos colaterais

- Rubor facial
- Reações alérgicas (raramente)



Contra-indicação

- Hipersensibilidade ao ACTH



Interferentes

- Prednisona
- Prednisolona
- Metilprednisolona
- Hidrocortisona



Observações

- A dexametasona não interfere no ensaio para a dosagem do cortisol.
- Anticoncepcionais orais aumentam a globulina transportadora de cortisol (CBG), resultando em valores mais elevados do cortisol sérico.



Comentários








- Na insuficiência adrenal primária, as glândulas adrenais já estão sob o estímulo do ACTH endógeno e não se observa um incremento da secreção de cortisol após o ACTH exógeno. Na insuficiência secundária, devido à deficiência do ACTH, ocorre atrofia das zonas fasciculada e reticular e a suprarenal não responde ao hormônio exógeno. O teste, portanto, diagnostica insuficiência adrenal, mas não distingue as duas entidades clínicas. Além disso, apresenta acurácia significativamente menor para o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária do que para o da forma primária da condição.
- No período inicial da insuficiência secundária, a atrofia das zonas fasciculada e reticular pode ainda não ter ocorrido, razão pela qual a adrenal apresenta uma resposta normal ao estímulo farmacológico do ACTH, porém a hipófise é incapaz de liberar o hormônio endógeno como resposta à hipoglicemia induzida pela insulina, por exemplo. Nesse caso, a dosagem de cortisol após estímulo com insulina pode ser mais indicada para o diagnóstico de insuficiência adrenal. A população testada e a probabilidade pré-teste de positividade influenciam de maneira importante a sensibilidade e a especificidade da prova.



Referências bibliográficas

- 1 - Longui CA, Vottero A, Harris AG, Chrousos GP. Plasma cortisol responses after intramuscular corticotropin 1-24 in healthy men. *Metabolism* 1998; 47:1419.
- 2 - Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. 2001 Glucocorticoids & Adrenal Androgens. In: Greenspan FS & Gardner DG, editors. *Basic & Clinical Endocrinology*. Guanabara Koogan; 334-376.
- 3 - Faïçal S & Kater C. 1991 Padronização e aplicação dos testes rápido e prolongado de estímulo com ACTH em pacientes com insuficiência adrenocortical primária e secundária. *Rev Assoc Med Bras*. 37(3): 132-8.
- 4 - May ME & Carey RM. 1985 Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am J Med*. 79: 679-684.
- 5 - Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of Adrenal Insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003; 139:194-204.
- 6 - Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1059-1067.
- 7 - Klose M, Lange M, Rasmussen AK, et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1326.
- 8 - Borst GC, Michenfelder HJ, O'Brian JT. Discordant cortisol response to exogenous ACTH and insulin-induced hypoglycemia in patients with pituitary disease. *N Engl J Med*. 1982; 306-1462.
- 9 - Maghnie M, Uga E, Temporini F, Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficit. Iorgi N, Secco A, Tinelli C, Papalia A, Casini MR, Loche S. Sieny and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol* 2005. 152(5):735-41.

5.2.2 Teste de estímulo com 1 µg de ACTH para a avaliação de reserva glicocorticoide

-  **Indicação**
 - Diagnóstico de insuficiência adrenal secundária
-  **Protocolo**
 - Material: soro.
 - Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Descontinuar o uso de anticoncepcionais orais antes do teste.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
 - Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal para dosar o cortisol entre 7 e 9 horas da manhã ou até duas horas após o horário habitual de o paciente acordar.
 - Administrar 1 µg de ACTH sintético por via endovenosa.
 - Fazer nova coleta de sangue entre 30 e 60 minutos após a administração do ACTH.
-  **Método para dosagem do cortisol**
 - Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência
-  **Interpretação**
 - Cortisol aos 30 minutos: acima de 18 µg/dL (sensibilidade de 100% e especificidade de 93%).
-  **Efeitos colaterais**
 - Rubor facial
 - Reações alérgicas (raramente)
-  **Contraindicação**
 - Hipersensibilidade ao ACTH
-  **Interferentes**
 - Prednisona
 - Prednisolona
 - Metilprednisolona
 - Hidrocortisona

Observações

- A dexametasona não interfere no ensaio para a dosagem do cortisol.
- Anticoncepcionais orais aumentam os níveis da globulina ligadora de cortisol e, por isso, podem subestimar o hipercortisolismo.

Comentários

- Devido à utilização de uma dose mais próxima das concentrações fisiológicas de ACTH, o teste diagnostica casos de insuficiência adrenal de grau leve a moderado, que responderiam à prova tradicional realizada com 250 µg de ACTH.

Referências bibliográficas

- 1 - Zarkovic M, Ciric J, Stojanovic M *et al.* 1999 Optimizing the diagnostic criteria for standard (250 µg) and low dose (1 µg) adrenocorticotropin test in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:31170-31173.
- 2 - Broide J, Soferman R, Kivity S *et al.* 1995 Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 80:1243-1246.
- 3 - Tordjman K, Jaffe A, Trostanetsky Y, Greenman Y, Limor R, Stern N. 2000 Low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 microgram) test. *Clin Endocrinol.* 52:633-40.
- 4 - Abdu TA, Elhadol TA, Neary R, Clayton R. J. 1999 Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *Clin Endocrinol Metab.* 84:838-843.
- 5 - Mayenknecht J, Diederich S, Bahr V, Plockinger U, Oelkers W. 1998 Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:1558-1562.
- 6 - Klose M, Lange M, Rasmussen AK, *et al.* Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1326.
- 7 - Maghnie M, Uga E, Temporini F, Di Iorgi N, Secco A, Tinelli C, Papalia A, Casini MR, Loche S. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic-pituitary disorders: comparison between insulin-induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol.* 2005, 152(5):735-41.
- 8 - Cho HY, Kim JH, Kim SW, Shin CS, Park KS, Kim SW, Jang HC, Kim SY. 2014 Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high dose short Synacthen test (250 µg) and the low dose short Synacthen test (1 µg) in assessing central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 81(1):77-84.

5.2.3 Teste de estímulo para dosagem de cortisol após insulina



Indicação

- Diagnóstico de insuficiência adrenal



Protocolo

- Materiais: soro (cortisol) e plasma (glicose).
- Idade mínima: a partir de 2 anos, desde que com peso igual ou superior a 10 kg.
- Preparo do paciente:
 - Crianças de 2 a 5 anos: fazer jejum de seis horas.
 - Acima de 5 anos: fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêmham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Medir a glicemia capilar.
 - Administrar, por via endovenosa, insulina regular na dose de 0,1 UI/kg de peso ou de 0,05-0,1 UI/kg de peso, nos casos suspeitos de hipopituitarismo, ou de 0,15-0,3 UI/kg de peso, nos casos potencialmente associados com resistência insulínica, como síndrome de Cushing, diabetes mellitus tipo 2, acromegalia e obesidade.
 - Fazer novas coletas nos tempos 30, 60, 90 e 120 minutos, para a dosagem do cortisol, e nos tempos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos, para a dosagem de glicose.
 - Caso não haja glicemia capilar inferior a 40 mg/dL, queda da glicemia superior a 50% do valor basal ou sintomas até o tempo 30 minutos, administrar nova dose de insulina (metade da inicial).
 - Controlar a glicemia capilar a cada 15 minutos até o tempo 60 e, após esse período, a cada coleta.
 - Manter acesso venoso para a aplicação endovenosa de glicose em pacientes que não apresentarem rápida normalização dos níveis glicêmicos ou sintomatologia intensa.



Métodos para dosagem de cortisol e glicose

- Imunoensaio competitivo quimioluminescente (cortisol)
- Enzimático colorimétrico (glicose)



Interpretação

- Para que o teste seja considerado válido e possa ser interpretado, é necessária a documentação de glicemia inferior a 40 mg/dL ou queda da glicemia superior a 50% do valor basal.
- Valor normal: resposta de cortisol igual ou superior a 18 µg/dL.



Efeitos colaterais

- Hipoglicemia importante, com sintomas neuroglicopênicos
- Crise convulsiva generalizada



Interferentes

- Prednisona
- Prednisolona
- Metilprednisolona
- Hidrocortisona



Observação

- A dexametasona não interfere no ensaio para a dosagem do cortisol.



Contraindicações

- Idade inferior a 2 anos de idade e peso inferior a 10 kg
- Faixa etária acima dos 60 anos
- Cardiopatia isquêmica
- Epilepsia
- Antecedente de acidente vascular cerebral



Comentários



- A hipoglicemia induzida por insulina é ainda considerada o padrão-ouro entre os testes que estudam a reserva adrenal. O exame avalia todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, uma vez que esse estado estimula a secreção de CRH e ACTH, sendo empregado em suspeitas de insuficiência adrenal primária, secundária (hipofisária) ou terciária (hipotalâmica).





Referências bibliográficas


- 1 - Schmidt L, Lahner H, Mann K, Petersenn S. 2003 Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol on comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(9):4193-4198.
- 2 - Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, Clayton RN. 1999 Comparison of the low dose short Synacthen test (1 µg), the conventional dose short Synacthen test (250 µg), and the insulin tolerance test for assesment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(3):838-843.
- 3 - Cho HY, Kim JH, Kim SW, Shin CS, Park KS, Kim SW, Jang HC, Kim SY. 2014 Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high dose short Synacthen test (250 µg) and the low dose short Synacthen test (1 µg) in assessing central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 0, 1-8.
- 4 - Simsek Y, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Selcuklu A, Kelestimur F. 2015 A comparison of low-dose ACTH, glucagon stimulation and insulin tolerance test in patients with pituitary disorders. *Clin Endocrinol (Oxf).* 82(1):45-52.


5.2.4 Teste de estímulo para a dosagem de cortisol após glucagon


-  **Indicação**
 - Diagnóstico de insuficiência adrenal secundária
-  **Protocolo**
 - Material: soro.
 - Idade mínima: a partir de 1 ano de idade, desde que com peso igual ou superior a 10 kg.
 - Preparo do paciente:
 - De 1 a 5 anos: fazer jejum de seis horas.
 - Acima de 5 anos: fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
 - Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar, por via intramuscular profunda ou subcutânea, glucagon na dose de 0,03 mg/kg, nunca ultrapassando a dose máxima de 1 mg ou, se o paciente tiver peso superior a 90 kg, de 1,5 mg.
 - Fazer novas coletas após 30, 60, 90, 120, 150 e 180, 210 e 240 minutos da administração do glucagon.


-  **Métodos para dosagem de cortisol e glicose**
 - Imunoensaio competitivo quimioluminescente (cortisol)
 - Enzimático colorimétrico (glicose)


-  **Interpretação**
 - Valor acima de 11,2 ug/dL após estímulo com 0,03 mg/kg de glucagon ou acima de 8,8 ug/dL após estímulo com glucagon na dose fixa de 1 mg ou 1,5 mg: exclusão de insuficiência adrenal secundária (sensibilidade de 92% e especificidade de 100%).


-  **Efeitos colaterais**
 - Dor abdominal transitória
 - Náuseas e vômitos efêmeros
 - Hipoglicemia no fim do procedimento

-  **Interferentes**
 - Prednisona
 - Prednisolona
 - Metilprednisolona
 - Hidrocortisona

-  **Observação**
 - A dexametasona não interfere no ensaio para a dosagem do cortisol.

-  **Contraindicação**
 - Suspeita de feocromocitoma


-  **Comentários**
 - O estímulo de glucagon para a liberação de cortisol é uma alternativa à realização da dosagem de cortisol pós-hipoglicemia na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nos casos de contraindicação do uso de insulina e na impossibilidade de obter o ACTH sintético. O teste pode incluir as dosagens de GH para a avaliação da deficiência de GH.


-  **Referência bibliográfica**
 1. Hamrahiam AH; Yuen KCJ; Gordon MB, et al. 2016 Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary* 19: 332-341.

5.3 – Avaliação de hipercortisolismo

5.3.1 Teste de supressão com 1 mg de dexametasona

-  **Indicação**
 - Investigação de hipercortisolismo

-  **Protocolo**
 - Material: soro.
 - Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
 - Procedimento:
 - Administrar 1 mg de dexametasona às 23 horas do dia anterior à coleta de sangue.
 - Colher amostra para dosar o cortisol entre 7 e 8 horas da manhã seguinte.

-  **Método para dosagem do cortisol**
 - Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência

-  **Interpretação**
 - Resposta normal: supressão do cortisol para valores inferiores a 1,8 microg/dL.

**Efeitos colaterais**

- Não são descritos.

**Contraindicações**

- Hipersensibilidade a corticoides

**Interferentes**

- Drogas indutoras da CYP3A4, que aceleram o metabolismo da dexametasona, com consequente redução da concentração sérica:
 - Fenobarbital;
 - Fenitoína;
 - Carbamazepina;
 - Rifampicina;
 - Pioglitazona.
- Drogas inibidoras da CYP3A4, que prejudicam o metabolismo da dexametasona, com consequente aumento da concentração sérica:
 - Itraconal;
 - Fluconazol;
 - Amiodarona;
 - Diltiazem;
 - Fluoxetina;
 - Ritonavir.
- Drogas que podem aumentar a globulina ligadora do cortisol (CBG) e falsamente elevar o resultado do cortisol sérico:
 - Estrógeno (uso de anticoncepcional oral, reposição estrogênica);
 - Mitotano.

**Comentários**

- A dexametasona é um glicocorticoide capaz de suprimir a liberação hipofisária de ACTH e, conseqüentemente, a secreção de cortisol. Entretanto, nas situações de hiper cortisolismo (por exemplo, na síndrome de Cushing), existe uma produção autônoma de cortisol que não é inibida por esse mecanismo de *feedback* negativo. A supressão do cortisol para valores inferiores a 1,8 microg/dL apresenta sensibilidade acima de 95%, em adultos, para afastar o diagnóstico de síndrome de Cushing.
- Deve-se advertir, entretanto, que a absorção e o metabolismo da dexametasona variam entre os indivíduos. Além disso, existe a possibilidade de o uso de medicações indutoras ou inibidoras da CYP3A4 modificar a concentração plasmática de dexametasona e, desse modo, distorcer resultados. A dosagem sérica de dexametasona, em conjunto com a dosagem sérica de cortisol, pode excluir fatores

de confusão e confirmar se a concentração plasmática de dexametasona está adequada para a correta interpretação do teste.

- Convém ainda lembrar que pacientes com depressão, estresse crônico, doenças agudas e uremia, além de alcoolistas, podem apresentar respostas anormais à supressão com dexametasona. Condições associadas a aumento da CBG, como uso de estrógeno e gravidez, são causas de resultados falso-positivos.

**Referências bibliográficas**

- 1 - Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's Syndrome. *Lancet* 2006;367(9522):1605-17.
- 2 - Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics Sep*. 2007; 120(3): e 575-586.
- 3 - Castro M, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(8):1191-8.
- 4 - Nieman LK, Biller MKB, Findling JW *et al*. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-1540.
- 5 - Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, *et al*. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (5):1553-62.
- 7 - Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23 Suppl 1:S5-14.
- 8 - Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3121-31.
- 9 - Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386(9996):913-27.
- 10 - Loriaux L. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:1451-9.
- 7 - Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics Sep*. 2007; 120(3):e 575-586.
- 8 - Nieman LK, Biller MKB, Findling JW *et al*. 2008 The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 93: 1526-1540.
- 9 - Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, *et al*. 2008 Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(5):1553-62.

5.3.2 Teste de supressão com dose baixa de dexametasona (2 mg/dia por dois dias)



Indicação

- Investigação de hipercortisolismo



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêmham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Colher amostra basal para dosar o cortisol.
 - Orientar o paciente a tomar 0,5 mg de dexametasona de seis em seis horas a partir do meio-dia da antevéspera da próxima coleta, de forma que o horário da última dose seja 6 horas da manhã do dia do exame, completando, assim, um total de 4 mg do glicocorticoide (2 mg/dia).
 - Fazer nova coleta de sangue duas horas após a última dose de dexametasona, ou seja, às 8 horas da manhã do dia da coleta de sangue.

Medicação	Dia	Horário
Dexametasona 0,5 mg	1º	12h00
Dexametasona 0,5 mg	1º	18h00
Dexametasona 0,5 mg	2º	0h00
Dexametasona 0,5 mg	2º	6h00
Dexametasona 0,5 mg	2º	12h00
Dexametasona 0,5 mg	2º	18h00
Dexametasona 0,5 mg	3º	0h00
Dexametasona 0,5 mg	3º	6h00
Coleta	3º	8h00



Método para dosagem do cortisol

- Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência



Interpretação

- Resposta normal: supressão do cortisol para valores inferiores a 1,8 microg/dL.



Efeitos colaterais

- Epigastralgia



Contraindicações

- Hipersensibilidade a corticoides
- Diabetes mellitus descompensado
- Úlcera péptica



Interferentes

- Drogas indutoras da CYP3A4, que aceleram o metabolismo da dexametasona, com consequente redução da concentração sérica:
 - Fenobarbital;
 - Fenitoína;
 - Carbamazepina;
 - Rifampicina;
 - Pioglitazona.
- Drogas inibidoras da CYP3A4, que prejudicam o metabolismo da dexametasona, com consequente aumento da concentração sérica:
 - Itraconal;
 - Fluconazol;
 - Amiodarona;
 - Diltiazem;
 - Fluoxetina;
 - Ritonavir.
- Drogas que podem elevar a globulina ligadora do cortisol (CBG) e falsamente elevar resultado do cortisol sérico:
 - Estrógeno (uso de anticoncepcional oral, reposição estrogênica);
 - Mitotano.



Comentários

- O teste de supressão com dose baixa de dexametasona (2 mg/dia por dois dias) também é conhecido como teste de Liddle 1.
- A dexametasona é um glicocorticoide capaz de suprimir a liberação hipofisária de ACTH e, conseqüentemente, a secreção de cortisol. Entretanto, nas situações de hiper cortisolismo (por exemplo, na síndrome de Cushing), existe uma produção autônoma de cortisol que não é inibida por esse mecanismo de *feedback* negativo. A supressão do cortisol para valores inferiores a 1,8 µg/dL apresenta sensibilidade acima de 95%, em adultos, e de 94%, em crianças, para afastar o diagnóstico de síndrome de Cushing.
- Deve-se advertir, entretanto, que a absorção e o metabolismo da dexametasona variam entre os indivíduos. Além disso, existe a possibilidade de o uso de medicações indutoras ou inibidoras da CYP3A4 modificar a concentração plasmática de dexametasona e, deste modo, distorcer resultados. A dosagem sérica de dexametasona, em conjunto com a dosagem sérica de cortisol, pode excluir fatores de confusão e confirmar se a concentração plasmática de dexametasona está adequada para a correta interpretação do teste.
- Convém ainda lembrar que pacientes com depressão, estresse crônico, doenças agudas e uremia, além de alcoolistas, podem apresentar respostas anormais à supressão. Condições associadas a aumento da CBG, como uso de estrógeno e gravidez, são causas de resultados falso-positivos.



Referências bibliográficas

- 1 - Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's Syndrome. *Lancet* 2006;367(9522): 1605-17.
- 2 - Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics Sep.* 2007; 120(3): e 575-586.
- 3 - Castro M, Moreira AC. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1191-8.
- 4 - Nieman LK, Biller MKB, Findling JW *et al.* The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1526-1540.
- 5 - Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, *et al.* Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (5):1553-62.
- 6 - Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23 Suppl 1:S5-14.
- 7 - Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3121-31.
- 8 - Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386(9996):913-27.

5.3.3 Teste de supressão com dose alta de dexametasona (8 mg/dia por dois dias)



Indicação

- Diagnóstico diferencial entre a doença de Cushing (tumor hipofisário produtor de ACTH) e a síndrome de Cushing (tumor adrenal produtor de cortisol ou tumores produtores de ACTH ectópico)



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Colher amostra basal para dosar o cortisol.
 - Orientar o paciente a tomar 2 mg de dexametasona de seis em seis horas a partir do meio-dia da antevéspera da próxima coleta, de forma que o horário da última dose seja 6 horas da manhã do dia do exame, completando, assim, um total de 16 mg do glicocorticoide (8 mg/dia).
 - Fazer nova coleta de sangue duas horas após a última dose de dexametasona, ou seja, às 8 horas da manhã do dia da coleta.

Medicação	Dia	Horário
Dexametasona 2 mg	1º	12h00
Dexametasona 2 mg	1º	18h00
Dexametasona 2 mg	2º	0h00
Dexametasona 2 mg	2º	6h00
Dexametasona 2 mg	2º	12h00
Dexametasona 2 mg	2º	18h00
Dexametasona 2 mg	3º	0h00
Dexametasona 2 mg	3º	6h00
Coleta	3º	8h00

**Método para dosagem do cortisol**

- Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência

**Interpretação**

- Doença de Cushing: redução do cortisol para valores inferiores a 50% do valor basal.
- Síndrome de Cushing (doença adrenal ou secreção ectópica de ACTH): ausência de supressão do cortisol.

**Efeitos colaterais**

- Epigastralgia
- Descompensação do diabetes mellitus
- Descompensação da hipertensão arterial
- Psicose

**Contraindicações**

- Hipersensibilidade a corticoides
- Diabetes mellitus descompensado
- Úlcera péptica

**Interferentes**

- Drogas indutoras da CYP3A4, que aceleram o metabolismo da dexametasona, com consequente redução de concentração sérica:
 - Fenobarbital;
 - Fenitoína;
 - Carbamazepina;
 - Rifampicina;
 - Pioglitazona.
- Drogas inibidoras da CYP3A4, que prejudicam o metabolismo da dexametasona, com consequente aumento da concentração sérica:
 - Itraconal;
 - Fluconazol;
 - Amiodarona;
 - Diltiazem;
 - Fluoxetina;
 - Ritonavir.

- Drogas que podem elevar a globulina ligadora do cortisol e falsamente elevar resultado do cortisol sérico:
 - Estrógeno (uso de anticoncepcional oral, reposição estrogênica);
 - Mitotano.

**Comentários**

- Também conhecida como teste de Liddle 2, esta prova se baseia no fato de que adenomas hipofisários mantêm supressão do cortisol às doses suprafisiológicas de dexametasona, enquanto tumores adrenais e tumores ectópicos produtores de ACTH são geralmente autônomos e não supressíveis. Entretanto, em 10-20% dos tumores ectópicos, especialmente os carcinoides do pulmão, pode ocorrer supressão do cortisol após o uso de dexametasona. Ao mesmo tempo, existe a possibilidade de macroadenomas produtores de ACTH não serem responsivos ao teste.

**Referências bibliográficas**

- 1 - Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB *et al.* 2003 Diagnosis and complications of Cushing's Syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(12):5593-5602.
- 2 - Vilar L, Naves L. 2004 Pitfalls in the diagnosis of Cushing's Syndrome. *Arq Brasil Endocrinol Metab.* 2003 (Suppl1): S255-259.
- 3 - Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4955-62.
- 4 - Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. 2006 Cushing's Syndrome. *Lancet* 367(9522): 1605-17.
- 5 - Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics Sep.* 2007; 120(3): e 575-586.
- 6 - Nieman LK, Biller MKB, Findling JW *et al.* 2008 The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 1526-1540.
- 7 - Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, *et al.* 2008 Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(5):1553-62.
- 8 - Machado MC, Fragoso MCBV, Moreira AC, Boguszewski CL, *et al.* Recommendations of the neuroendocrinology department of the brazilian society of endocrinology and metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(3):267-86.

5.3.4 Teste de supressão com dose única de dexametasona (8 mg em dose única)

- Indicação**
- Diagnóstico diferencial entre doença de Cushing (tumor hipofisário produtor de ACTH) e tumor adrenal produtor de cortisol e tumores produtores de ACTH ectópico
- Protocolo**
- Material: soro.
 - Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
 - Procedimento:
 - Colher amostra basal para dosar o cortisol às 8 horas da manhã.
 - Administrar 8 mg de dexametasona às 23 horas do mesmo dia.
 - Colher amostra para dosar o cortisol entre 7 e 8 horas da manhã seguinte.

- Método para dosagem do cortisol**
- Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência

- Interpretação**
- Doença de Cushing: redução do cortisol para valores inferiores a 50% do valor basal.
 - Síndrome de Cushing (doença adrenal ou secreção ectópica de ACTH): ausência de resposta.

- Efeitos colaterais**
- Epigastralgia
 - Descompensação do diabetes mellitus
 - Descompensação da hipertensão arterial
 - Psicose

- Contraindicações**
- Hipersensibilidade a corticoides
 - Diabetes mellitus descompensado
 - Úlcera péptica

- Interferentes**
- Drogas indutoras da CYP3A4, que aceleram o metabolismo da dexametasona, com consequente redução de concentração sérica:
 - Fenobarbital;
 - Fenitoína;
 - Carbamazepina;
 - Rifampicina;
 - Pioglitazona.
 - Drogas inibidoras da CYP3A4, que prejudicam o metabolismo da dexametasona, com consequente aumento da concentração sérica:
 - Itraconal;
 - Fluconazol;
 - Amiodarona;
 - Diltiazem;
 - Fluoxetina;
 - Ritonavir.
 - Drogas que podem elevar globulina ligadora do cortisol e falsamente elevar resultado do cortisol sérico:
 - Estrógeno (uso de anticoncepcional oral, reposição estrogênica);
 - Mitotano.

- Comentário**
- O teste se baseia no fato de que adenomas hipofisários mantêm supressão do cortisol às doses supra fisiológicas de dexametasona, enquanto tumores adrenais e tumores ectópicos produtores de ACTH são geralmente autônomos e não suprimíveis. Entretanto, em 10-20% dos tumores ectópicos, especialmente os carcinoides do pulmão, pode ocorrer supressão do cortisol à dexametasona. Por outro lado, existe a possibilidade de macroadenomas produtores de ACTH não serem responsivos ao teste.

- Referências bibliográficas**
- 1 - Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. 2001 Glucocorticoids & Adrenal Androgens. In: Greenspan FS & Gardner DG, editors. Basic & Clinical Endocrinology. Guanabara Koogan; 334-376.
 - 2 - Orth, DN. 1995 Cushing Syndrome. *N Engl J Med.* 332:791-803.
 - 3 - Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB *et al.* 2003 Diagnosis and complications of Cushing's Syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(12):5593-5602.
 - 4 - Vilar L, Naves L. 2004 Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Brasil Endocrinol Metab.* 2003 (Suppl1): S255-259.
 - 5 - Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4955-62.
 - 6 - Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, *et al.* 2008 Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(5):1553-62.

5.3.5 Teste de estímulo com CRH



Indicação

- Diagnóstico diferencial entre doença e síndrome de Cushing



Protocolo

- Materiais: soro (cortisol) e plasma colhido com EDTA (ACTH).
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Colher amostras basais para dosar o cortisol e o ACTH nos tempos -15 e 0 minuto. Essas coletas devem ser realizadas entre 7 e 9 horas da manhã ou até duas horas após o horário habitual de o paciente acordar.
 - Administrar, por via endovenosa, 100 µg de CRH humano ou 1 microg/kg de CRH ovino (dose máxima de 100 mcg).
 - Fazer novas coletas para as dosagens de cortisol e ACTH após 15, 30, 45 e 60 minutos da administração do CRH.

Tempo	-15'	0'	15'	30'	45'	60'
Coleta	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH



Métodos para dosagem de cortisol e ACTH

- Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência (cortisol)
- Ensaio imunométrico quimioluminescente (ACTH)



Interpretação

- Teste de estímulo com CRH ovino
 - Doença de Cushing: incremento igual ou superior a 20% do valor basal do cortisol após 30 e 45 minutos e/ou incremento igual ou superior a 35% do valor basal do ACTH após 15 e 30 minutos.
 - Caso as respostas de ambos os hormônios sejam divergentes, devem prevalecer as do cortisol.
- Teste de estímulo com CRH humano
 - Doença de Cushing: incremento igual ou superior a 14% do valor basal do cortisol e/ou incremento superior a 105% do valor basal do ACTH.



Efeitos colaterais

- Ruborização
- Taquicardia transitória
- Hipotensão



Contraindicação

- Hipersensibilidade ao CRH



Interferentes

- Drogas que podem elevar a globulina ligadora do cortisol e falsamente elevar o resultado do cortisol sérico:
 - Estrógeno (uso de anticoncepcional oral, reposição estrogênica);
 - Mitotano.
- Drogas que interferem na biossíntese do cortisol:
 - Aminoglutetimida;
 - Cetoconazol.



Comentários

- Adenomas hipofisários preservam a capacidade de resposta ao CRH, o que não ocorre com tumores adrenais e com tumores ectópicos produtores de ACTH. Entretanto, tumores carcinóides brônquicos raramente podem apresentar resposta positiva ao CRH.



Referências bibliográficas

- 1 - Orth, DN. 1995 Cushing Syndrome. *N Engl J Med*. 332:791–803.
- 2 - Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB *et al*. 2003 Diagnosis and complications of Cushing's Syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 88(12):5593–5602.
- 3 - Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, Grossman A. 1997 A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 82(1): 176–181.
- 4 - Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4955–62.
- 5 - Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, *et al*. 2008 Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(5):1553–62.
- 6 - Machado MC, Fragoso MCBV, Moreira AC, Boguszewski CL, *et al*. Recommendations of the neuroendocrinology department of the brazilian society of endocrinology and metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(3):267–86.

5.3.6 Teste de estímulo com DDAVP para dosagem de ACTH e cortisol



Indicação

- Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêmham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Manter o paciente em repouso por 15 minutos.
 - Colher amostras basais de cortisol e ACTH 30 minutos antes e imediatamente antes da administração do DDAVP.
 - Administrar 10 µg de DDAVP por via endovenosa, *in bolus*.
 - Fazer novas coletas de sangue para dosagens de ACTH e cortisol nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após a administração do DDAVP.



Métodos para dosagem de cortisol e ACTH

- Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência (cortisol)
- Ensaio imunométrico quimioluminescente (ACTH)



Interpretação

- Doença de Cushing:
 - ACTH: elevação superior a 35% em relação ao valor basal nos tempos 15 e 30 minutos.
 - Cortisol: aumento de 20% em relação ao valor basal nos tempos 30 e 45 minutos
- Pseudo-Cushing: resposta diminuída ou ausente devido ao *feedback* negativo exercido pelo hipercortisolismo crônico dessas situações clínicas.



Observação

- Em 2010, Tirabassi e cols. sugeriram um novo critério de resposta ao teste de estímulo com DDAVP para a distinção diagnóstica entre doença de Cushing e pseudo-Cushing. Segundo esses autores, a resposta de cortisol basal nos tempos -30' e 0' (medido por ensaio imunométrico quimioluminescente) acima de 12 microg/dL, combinada a um aumento do ACTH (medido por ensaio imunométrico quimioluminescente) acima de 18 pg/mL, caracterizou a doença de Cushing, com sensibilidade de 90,3% e especificidade de 91,5%. Posteriormente, Tirabassi e cols. publicaram um novo estudo, em 2011, no qual compararam o teste de estímulo com CRH humano e o feito com DDAVP, tendo utilizado o critério previamente sugerido. Nesse estudo, verificaram a concordância entre as duas provas na caracterização do diagnóstico diferencial de doença de Cushing e pseudo-Cushing, com sensibilidade de 96,6% e especificidade de 100% para ambos os testes.



Efeitos colaterais

- Rubor facial
- Cefaleia
- Hipotensão arterial
- Taquicardia reflexa
- Reações alérgicas



Contra-indicação

- Hipersensibilidade ao DDAVP



Interferentes

- Drogas que podem elevar a globulina ligadora do cortisol e falsamente elevar o resultado do cortisol sérico:
 - Estrógeno (uso de anticoncepcional oral, reposição estrogênica);
 - Mitotano.
- Drogas que interferem na biossíntese do cortisol:
 - Aminoglutetimida;
 - Cetoconazol.



Comentários

- O hormônio antidiurético, ou arginina-vasopressina (AVP), é um secretagogo fisiológico do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O DDAVP, ou desmopressina, consiste num análogo sintético do AVP e também num agonista dos receptores de vasopressina do subtipo V2, presentes em corticotropinomas, mas também em corticotrofos normais.

- Este teste foi idealizado para identificar os adenomas corticotrofos pelo incremento de ACTH e cortisol após estímulo com DDAVP. Na doença de Cushing, há uma elevação do ACTH e, conseqüentemente, do cortisol após a administração do DDAVP. Entretanto, observa-se resposta positiva ao teste de estímulo com DDAVP com relativa frequência em portadores de síndrome de secreção ectópica de ACTH, limitando a acurácia da prova nessa situação.



Referências bibliográficas

- 1 - Malerbi DA, Mendonça BB, Lieberman B, et al. 1993 The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*. 38:463-472.
- 2 - Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F. 2000 The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab*. 85:3569-3574.
- 3 - Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, Grossman A. 1997 A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 82(1): 176-181.
- 4 - Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. 2008 Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J. Clin Endocrinol Metab*. 93(5):1553-62.
- 5 - Tirabassi G, Faloia E, Papa R, Furlani G, Boscaro M, Arnaldi G. Use of the desmopressin test in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1115-1122.
- 6 - Tirabassi G, Papa R, Faiola E, Boscaro M, Arnaldi G. Corticotrophin-releasing hormone and desmopressin tests in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state: a comparative study. *Clin Endocrinol*. 2011;75:666-672.
- 7 - Machado MC, Fragoso MCBV, Moreira AC, Boguszewski CL, et al. Recommendations of the neuroendocrinology department of the brazilian society of endocrinology and metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(3):267-86.

5.4 – Avaliação do hiperaldosteronismo primário



Considerações gerais

A avaliação diagnóstica para hiperaldosteronismo primário é realizada em três etapas, começando-se pelo rastreamento em pacientes considerados de risco, seguido pela confirmação diagnóstica e pela distinção etiológica.

O rastreamento inicial deve ser realizado por meio da relação aldosterona/atividade plasmática de renina (RAR). O diagnóstico da condição é feito na presença de valor de RAR superior ou igual a 27, concomitante à dosagem de aldosterona plasmática superior a 12 ng/dL e à redução da atividade plasmática de renina. Utilizando essa estratégia de rastreamento para o hiperaldosteronismo, os testes confirmatórios não são necessários.

Nesse contexto, as provas funcionais estão indicadas para os pacientes que apresentam resultados suspeitos, mas não diagnósticos, e incluem o teste de sobrecarga com solução salina, o teste do captopril e o teste da furosemida. O teste da postura pode auxiliar a definição etiológica do hiperaldosteronismo.

5.4.1 Teste de sobrecarga com solução salina 0,9% para a confirmação de hiperaldosteronismo primário



Indicação

- Confirmação de hiperaldosteronismo primário pós-rastreamento positivo



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Suspender a utilização de espironolactona, amilorida e eplerenona nas quatro semanas que antecedem o teste.
- Procedimento:
 - Manter o paciente em decúbito dorsal pelo menos uma hora antes da infusão da solução salina e também durante essa fase do teste.
 - Infundir soro fisiológico no paciente em decúbito dorsal na dose de 500 mL/hora, durante quatro horas.
 - Colher amostra sanguínea para dosar a aldosterona antes e depois da infusão.



Método para dosagem da aldosterona

- Imunoensaio competitivo quimioluminescente

Interpretação

- Aldosterona acima de 10 ng/dL após a infusão: confirma o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.
- Aldosterona entre 5 e 10 ng/dL: resultado indeterminado, recomendando-se a realização de outra prova confirmatória de hiperaldosteronismo primário ou o prosseguimento da avaliação com imagem de adrenal.
- Aldosterona inferior a 5 ng/dL: descarta o diagnóstico.

Efeitos colaterais

- Secundários à sobrecarga hídrica

Interferentes

- Espironolactona
- Amilorida
- Eplerenona

Contraindicações

- Idade avançada
- Hipertensão arterial grave
- Hipocalemia grave
- Insuficiência renal
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Arritmia cardíaca
- Doença cerebrovascular ou infarto agudo do miocárdio recentes (ocorridos há menos de seis meses)

Comentários

- A aldosterona é produzida pelas células da zona glomerulosa do córtex adrenal, sendo o principal mineralocorticoide. A avaliação de sua concentração sérica contribui com o diagnóstico do hiperaldosteronismo primário, uma vez que, nessa condição, ela se apresenta elevada na circulação, o que ocorre juntamente com valores baixos ou indetectáveis de atividade plasmática da renina.
- A ausência de supressão da aldosterona pós-sobrecarga hídrica, ou seja, um resultado acima de 10 ng/dL, caracteriza a autonomia da secreção desse mineralocorticoide e, por conseguinte, o hiperaldosteronismo primário, que tem, entre suas principais etiologias, o adenoma adrenal, a hiperplasia bilateral e mesmo o hiperaldosteronismo idiopático.

Referências bibliográficas

- 1 - Young W F. 2007 Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol* 66,607-618.
- 2 - Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. 2006 Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(7):2618-23.
- 3 - Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanches CE, Mantero F, Stowasser M, Young Jr WF, Montori VM. 2008 Case Detection, Diagnosis and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: and Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(9): 3266-3281.
- 4 - Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):305-12.
- 5 - Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.

5.4.2 Teste do captopril para a confirmação de hiperaldosteronismo primário

Indicação

- Confirmação de hiperaldosteronismo primário pós-rastreamento positivo

Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Suspender o uso de captopril e outros inibidores de ECA por 14 dias.
 - Interromper a utilização de espironolactona, amilorida e eplerenona nas quatro semanas que antecedem o teste.
- Procedimento:
 - Manter o paciente em repouso absoluto, em decúbito dorsal ou sentado.
 - Colher amostra de sangue para a dosagem de aldosterona e da atividade plasmática de renina (APR).
 - Manter o paciente sentado ou em pé por, pelo menos, uma hora antes da administração do captopril.
 - Administrar por via oral o captopril 50 mg.
 - Colher amostra de sangue para a dosagem de aldosterona e APR duas horas após a administração da medicação.

Métodos para dosagem de aldosterona e APR

- Imunoensaio competitivo quimioluminescente (aldosterona)
- Cromatografia líquida/espectrometria de massas em tandem (APR)

Interpretação

- Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário: concentração de aldosterona plasmática superior a 12 ng/dL, com APR suprimida e supressão da concentração da aldosterona plasmática inferior a 30%.

Efeitos colaterais

- Cefaleia
- Lipotimia

Interferentes

- Espironolactona
- Amilorida
- Eplerenona
- Captopril e outros inibidores da ECA

Contraindicações

- Hipersensibilidade ao captopril e a outros inibidores da ECA

Comentários

- A aldosterona é produzida pelas células da zona glomerulosa do córtex adrenal, sendo o principal mineralocorticoide. A avaliação de sua concentração sérica contribui com o diagnóstico do hiperaldosteronismo primário, uma vez que, nessa condição, ela se apresenta elevada na circulação, o que ocorre juntamente com valores baixos ou indetectáveis de atividade plasmática da renina.
- Uma supressão da aldosterona plasmática inferior a 30% confirma a autonomia da secreção desse mineralocorticoide e, por conseguinte, o hiperaldosteronismo primário, que tem, entre suas principais etiologias, o adenoma adrenal, a hiperplasia bilateral e mesmo o hiperaldosteronismo idiopático.

Referências bibliográficas

- 1 - Young W F. 2007 Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol*. 66,607-618.
- 2 - Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, *et al*. 2006 Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(7):2618-23.
- 3 - Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, *et al*. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.
- 4 - Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):305-12.

5.4.3 Teste de furosemida para a confirmação de hiperaldosteronismo primário

Indicação

- Confirmação de hiperaldosteronismo primário após rastreamento positivo

Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Suspender o uso de espironolactona, amilorida e eplerenona nas quatro semanas que antecedem o teste.
- Procedimento:
 - Manter o paciente em repouso absoluto, em decúbito dorsal, por 30 minutos.
 - Colher amostra de sangue para a dosagem da atividade plasmática de renina (APR).
 - Infundir 40 mg de furosemida por via endovenosa.
 - Manter o paciente em posição ortostática.
 - Colher amostra de sangue para a dosagem da APR duas horas após a administração da furosemida.

Métodos para dosagem da APR

- Cromatografia líquida/espectrometria de massas em tandem (APR)

Interpretação

- Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário: atividade plasmática de renina abaixo de 2 ng/mL/hora após furosemida e ortostase.

Efeitos colaterais

- Cefaleia
- Lipotimia
- Hipotensão

Interferentes

- Espironolactona
- Amilorida
- Eplerenona

Contraindicação

- Hipersensibilidade à furosemida



Comentários

- A renina é a enzima responsável pela conversão do angiotensinogênio em angiotensina I. Assim, para medir sua atividade plasmática, realiza-se a dosagem de angiotensina I. A depleção de volume, induzida pelo diurético, e a ortostase estimulam a liberação da renina, de forma que a ausência de resposta a esses estímulos indica um alto grau de supressão da APR relacionada à produção autônoma de aldosterona.



Referências bibliográficas

- 1 - Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
- 2 - Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):305-12.

5.4.4 Teste da postura



Indicação

- Definição etiológica após confirmação diagnóstica de hiperaldosteronismo primário



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de espironolactona, amilorida e eplerenona nas quatro semanas que antecedem o teste.
 - Interromper a utilização de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Manter o paciente em repouso, em decúbito dorsal, por 40 minutos.
 - Colher amostra de sangue para a dosagem de aldosterona, atividade plasmática de renina (APR) e cortisol.
 - Manter o paciente em posição ereta, sem se recostar, deambulando ou não, por duas horas.
 - Colher amostra de sangue para dosar aldosterona, APR e cortisol duas horas após a manutenção da postura ereta.



Métodos para dosagem de aldosterona, cortisol e APR

- Imunoensaio competitivo quimioluminescente (aldosterona)
- Imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência (cortisol)
- Cromatografia líquida/espectrometria de massas em tandem (APR)



Interpretação

- Adenomas:
 - Adenomas produtores de aldosterona: concentração de aldosterona plasmática inalterada ou diminuída em relação ao valor basal.
 - Adenomas produtores de aldosterona responsivos à angiotensina: elevação da concentração de aldosterona plasmática superior a 30% do valor basal.
- Hiperplasia:
 - Hiperaldosteronismo idiopático: incremento de três a quatro vezes em relação à concentração basal de aldosterona, com elevação da concentração de aldosterona plasmática superior a 30% do valor basal.
 - Hiperplasia adrenal primária: concentração de aldosterona plasmática inalterada ou diminuída em relação ao valor basal.

**Observação**

- Em caso de aumento do cortisol plasmático, deve-se verificar o incremento percentual da aldosterona e subtrai-lo do incremento percentual do cortisol.

**Efeitos colaterais**

- Não são descritos.

**Interferentes**

- Espironolactona
- Amilorida
- Eplerenona
- Captopril e outros inibidores da ECA

**Contraindicação**

- Incapacidade de manter a posição de ortostase por duas horas.

**Comentários**

- O teste da postura é considerado um procedimento não invasivo para a distinção etiológica do hiperaldosteronismo primário entre o adenoma produtor de aldosterona e o hiperaldosteronismo idiopático. O primeiro, por não possuir receptores para angiotensina II, não apresenta a capacidade de responder ao estímulo da postura. Já no segundo caso, a sensibilidade à angiotensina II encontra-se exacerbada. Diante disso, a concentração plasmática de aldosterona se eleva após o estímulo de postura no hiperaldosteronismo idiopático e permanece inalterada ou reduzida em pacientes com adenoma.

**Referências bibliográficas**

- 1 - Mulatero P, Dluhy RG, Giancchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3):114-19.
- 2 - Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):1-10.
- 3 - Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
- 4 - Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):305-12.
- 5 - Farinelli, DG; Villar, L; Kater, CE. Manuseio do Hiperaldosteronismo Primário. 2016, Endocrinologia Clínica, 6ª edição.

5.5 – Teste para a avaliação da resposta testicular**5.5.1 Teste de estímulo agudo com gonadotrofina coriônica****Indicações**

- Diagnóstico do hipogonadismo
- Avaliação funcional das células de Leydig testiculares, principalmente no testículo criptorquídico

**Protocolo**

- Material: soro.
- Preparo do paciente: fazer jejum de três horas.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal para a dosagem de testosterona.
 - Administrar gonadotrofina coriônica (hCG) por via intramuscular na dose de 100 UI/kg (até 2.000 UI), em crianças, por cinco dias, e de 5.000 UI, em adultos, em dose única.
 - Fazer nova coleta de sangue para a dosagem de testosterona 24 horas após a quinta dose de hCG, em crianças, e 72 horas após a dose única de hCG, em adultos.

**Método para dosagem da testosterona**

- Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem

**Interpretação**

- Resposta normal após o estímulo com hCG:
 - Em pré-púberes: superior a 150 ng/dL.
 - Em adultos: incremento de duas vezes no valor basal da testosterona.
- Incremento de 30 ng/dL nos níveis de testosterona: indica a presença de tecido testicular intra-abdominal em, pelo menos, um dos lados.

**Efeitos colaterais**

- Erupções na pele (raramente)

**Contraindicação**

- Hipersensibilidade à hCG

**Interferentes**

- Esteroides

**Comentários**

- A hCG é um hormônio glicoproteico, com ações biológicas semelhantes às do hormônio luteinizante. Sendo assim, após sua administração, ocorre estímulo à produção de testosterona na presença de tecido testicular funcionante, ainda que ectópico. Os portadores de doença gonadal primária apresentam resposta diminuída após administração de hCG, enquanto os pacientes com insuficiência gonadal secundária à doença hipofisária ou hipotalâmica respondem de forma qualitativamente normal.

**Referências bibliográficas**

- 1 - Braustein, GD. Testes. In: Greensp's Basic and Clinical Endocrinology Gardner, DG; Shobak D; editors. Mc Graw Hill Lange, 2011.
- 2 - Monte, O *et al.* Testes dinâmicos para avaliação endocrinológica. In: Endocrinologia para o Pediatra. Editora Atheneu, 2008, Apêndice: 160-161.



6 TESTES PARA AVALIAÇÃO DE TUMORES ENDÓCRINOS



6.1 – Carcinoma medular de tireoide

O carcinoma medular da tireoide (CMT) origina-se nas células parafoliculares produtoras de calcitonina. Seu diagnóstico é feito por meio da punção aspirativa (PAAF) de nódulo tireoidiano, combinada à dosagem da calcitonina sérica (basal ou após estímulo) e/ou à dosagem de calcitonina no lavado da agulha utilizada na PAAF. Como cerca de 30% dos casos são hereditários e associados à neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2), é importante realizar a pesquisa da mutação do gene *RET* em todos os indivíduos diagnosticados com CMT. Diante da identificação de uma mutação, os familiares de primeiro grau do paciente também devem ser investigados. O encontro da alteração no gene *RET* tem implicação na indicação precoce de tireoidectomia e no rastreamento de doenças associadas à síndrome MEN2, como o feocromocitoma e o hiperparatiroidismo primário, entre outras.

6.1.1 Teste de estímulo com cálcio para dosagem de calcitonina



Indicação

- Diagnóstico e seguimento pós-operatório de indivíduos com carcinoma medular de tireoide (CMT), esporádico ou familiar



Protocolo

- Material: soro refrigerado.
- Preparo do paciente
 - Fazer jejum de três horas.
 - Suspende inibidores de bomba de prótons nos cinco dias que antecedem o teste.
 - Interromper a utilização de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes do exame.
 - Não ingerir bebidas alcoólicas nem fumar antes do teste.
 - Não tomar comprimidos que contenham cálcio antes do exame.
- Procedimento
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar, por via endovenosa, 2 mg/kg de gluconato de cálcio durante um minuto.
 - Colher novas amostras após 2, 5, 10 e 15 minutos da administração do cálcio.



Método para dosagem da calcitonina

- Ensaio eletroquimioluminométrico



Interpretação

- Valores normais basais para adultos:
 - Sexo masculino: até 14,3 pg/mL.
 - Sexo feminino: até 9,8 pg/mL.

- Resposta normal após o estímulo com cálcio: até 40 pg/mL.
- Valores sugestivos de CMT: acima de 100 pg/mL.



Observações

- Os valores de calcitonina podem variar de acordo com o ensaio utilizado para dosagem.
- A presença de tiroidite de Hashimoto, anticorpos heterófilos ou macrocalcitonina pode levar a resultados falsamente altos de calcitonina.



Efeitos colaterais

- Bradicardia e assistolia (reversíveis com atropina)
- Aumento da pressão arterial



Contraindicações

- Bradicardias com FC inferior a 50 bpm
- Hipertensão arterial descompensada
- Feocromocitoma/paraganglioma



Comentários

- A dosagem da calcitonina tem utilidade no diagnóstico e no seguimento pós-tiroidectomia do CMT. No diagnóstico, a dosagem basal e após o estímulo com cálcio apresenta alta sensibilidade e complementa a análise citológica do nódulo tireoidiano.



Referências bibliográficas

- 1 - Samuel A. Wells, Jr., Stephen B. Baylin, W. Marston Linehan, Ruth E. Farrell, Edwin B. Cox, and Cary W. Cooper. Provocative Agents and the Diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. *Ann Surg.* Aug 1978; 188(2): 139-141.
- 2 - Guilloteau D, Perdrisot R, Calmettes C, Baulieu JL, Lecomte P, Kaphan G, Milhaud G, Besnard JC, Jallet P, Bigorgne JC. 1990 Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid (MCT) by calcitonin assay using monoclonal antibodies: criteria for the pentagastrin stimulation test in hereditary MCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 71:1064-1067.
- 3 - Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, Saint André JP, Franc B, Rohmer V, Jallet P, Bigorgne JC. 1994 Pentagastrin Stimulation Test and Early Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma Using an Immunoradiometric Assay of Calcitonin: Comparison with Genetic Screening in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:114-120.
- 4 - Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6):567-610.

6.2 – Carcinoma diferenciado de tireoide



Considerações gerais

O carcinoma diferenciado de tireoide representa a neoplasia endócrina mais frequente e é subdividido em dois grupos: os papilíferos e os foliculares. A dosagem de tiroglobulina sérica e a realização da ultrassonografia cervical constituem os pilares para o seguimento dos indivíduos com essa neoplasia, enquanto a pesquisa de corpo inteiro tem sua indicação mais restrita, podendo ser feita nos pacientes com anticorpos antitiroglobulina positivos.

6.2.1 Pesquisa de corpo inteiro e dosagem de tiroglobulina após estímulo com TSH recombinante humano



Indicação

- Seguimento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide e em reposição com levotiroxina



Protocolo

- Duração do exame: cinco dias.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum mínimo de três horas no primeiro, terceiro e quinto dias do teste.
 - Evitar o uso de contrastes radiológicos, assim como de medicamentos e antissépticos que contenham iodo, pelo menos durante 30 dias antes do exame.
 - Adotar uma dieta pobre em iodo nos 14 dias que antecedem o teste.
 - Suspende a utilização de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes do exame.
- Procedimento:
 - 1º dia: dosagem de tiroglobulina, anticorpos antitiroglobulina, TSH e administração de 0,9 mg de TSH recombinante humano (rhTSH) por via intramuscular.
 - 2º dia: administração de 0,9 mg de rhTSH por via intramuscular.
 - 3º dia: dosagem de TSH e administração de 4 mCi de iodo radioativo (¹²³I).
 - 4º dia: intervalo.
 - 5º dia: dosagem de tiroglobulina, pesquisa de anticorpos antitiroglobulina e cintilografia de corpo inteiro.



Importante

- Em mulheres em idade fértil, é necessário afastar a hipótese de gravidez antes de realizar o exame.

**Métodos para dosagem de tiroglobulina e TSH**

- Ensaio imunométrico quimioluminescente (tiroglobulina)
- Ensaio eletroquimioluminométrico de terceira geração (TSH)

**Interpretação**

- Para a correta interpretação do exame, o valor do TSH, na amostra colhida no terceiro dia, deve estar acima de 30 mUI/L.
- Tiroglobulina após o estímulo com TSH recombinante acima de 1,0 ng/mL: indica a presença de tecido tiroidiano residual ou de metástases.

**Efeitos colaterais**

- Náuseas e cefaleia (leves e transitórias)

**Contraindicações**

- Gestação
- Amamentação

**Comentários**

• O seguimento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide inclui a dosagem periódica da tiroglobulina sérica na vigência do uso de levotiroxina. Contudo, alguns pacientes que apresentam dosagens indetectáveis de tiroglobulina com TSH suprimido podem evidenciar tiroglobulina “estimulada” elevada (acima de 1 ng/mL), indicando a presença de tecido tiroidiano normal residual ou metástases. A realização do teste de estímulo concomitante à da PCI tem sua indicação principal nos pacientes com anticorpos antitiroglobulina positivos. Nessa situação, a presença dos anticorpos pode interferir na dosagem de tiroglobulina sérica, resultando em valores falsamente baixos de tiroglobulina.

**Referências bibliográficas**

- 1 - Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RBM, Maciel LMZ, Maia AL, Vaisman M. 2013 Nódulo tiroidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arg Bras Endocrinol Metab.* 57(4):240-64.
- 2 - Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F7, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

6.2.2 Dosagem de tiroglobulina após estímulo com TSH recombinante humano**Indicação**

- Seguimento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide em reposição com levotiroxina e com anticorpos antitiroglobulina negativos

**Protocolo**

- Duração do exame: cinco dias.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum mínimo de três horas somente no primeiro, terceiro e quinto dias do teste.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes do exame.
- Procedimento:
 - 1º dia: dosagem de tiroglobulina, anticorpos antitiroglobulina, TSH e administração de 0,9 mg de TSH recombinante humano (rhTSH) por via intramuscular.
 - 2º dia: administração de 0,9 mg de rhTSH por via intramuscular.
 - 3º dia: dosagem de TSH.
 - 4º dia: intervalo.
 - 5º dia: dosagem de tiroglobulina e pesquisa de anticorpos antitiroglobulina.

**Métodos para dosagem de tiroglobulina e TSH**

- Ensaio imunométrico quimioluminescente (tiroglobulina)
- Ensaio eletroquimioluminométrico (TSH)

**Interpretação**

- Para a correta interpretação do exame, o valor do TSH, na amostra colhida no terceiro dia, deve estar acima de 30 mUI/L.
- Tiroglobulina após o estímulo com TSH recombinante acima de 1,0 ng/mL: indica a presença de tecido tiroidiano residual ou de metástases.

**Efeitos colaterais**

- Náuseas e cefaleia (leves e transitórias)

**Contraindicações**

- Não há.



Comentários

• O seguimento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide inclui a dosagem periódica da tiroglobulina sérica na vigência do uso de levotiroxina. Contudo, alguns pacientes que apresentam dosagens indetectáveis de tiroglobulina com TSH suprimido podem evidenciar tiroglobulina “estimulada” elevada (acima de 1 ng/mL), indicando a presença de tecido tireoidiano normal residual ou metástases.



Referências bibliográficas

1 - Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RBM, Maciel LMZ, Maia AL, Vaisman M. 2013 Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 57(4):240-64.

2 - Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F7, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.

6.3 – Gastrinomas



Considerações gerais

Várias situações podem levar a dosagens elevadas de gastrina e se dividem em:

1. Hipergastrinemia com pH gástrico ácido: gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison esporádica ou associada à neoplasia endócrina múltipla tipo 1), gastrite predominantemente antral por *H. pylori*, obstrução de piloro, insuficiência renal e uremia e cirurgias de ressecção gástrica com preservação do antro, especialmente Billroth II.
2. Hipergastrinemia com pH gástrico elevado, presente na gastrite crônica atrófica associada à anemia perniciosa (causa autoimune) ou à infecção por *H. pylori* após vagotomia e uso de medicações, como os inibidores de bomba de prótons, os antagonistas H2 e os procinéticos.

O resultado da dosagem basal de gastrina em jejum acima de 1.000 pg/mL sugere fortemente gastrinoma, enquanto valores entre 100 e 1.000 pg/mL são suspeitos, mas não diagnósticos. Em tais situações, o teste de estímulo da gastrina com secretina pode ser utilizado para a distinção entre hipergastrinemia decorrente do gastrinoma das outras causas da condição.

Devido à dificuldade de encontrar a secretina em alguns países, assim como no nosso meio, alguns estudos têm recomendado o estímulo com gluconato de cálcio, conforme reportado a seguir.

6.3.1 – Teste de estímulo com cálcio para dosagem de gastrina



Indicação

- Investigação de casos suspeitos de gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Interromper o uso de inibidores de bomba de prótons (Omeprazol®, Lanzoprazol®, Losec®, Pantoprazol®, etc.) cinco dias antes do exame – se necessário, o médico-assistente pode substituir essa classe por antagonistas H2 (Antak®, Cimetidina®, Ranitidina®, Zylium®, Tagamet®, etc.), que, contudo, devem ser descontinuados nas 48 horas que antecedem o teste.
 - Suspender a utilização de agentes procinéticos (Motilium®, Digesan®, etc.) 48 horas antes do exame.
 - Descontinuar o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêm três dias antes do teste.

- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Infundir 5 mg/kg/h de cálcio elementar durante três horas.
 - Colher sangue nos tempos basal, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos durante a infusão de gluconato de cálcio.

**Método para dosagem da gastrina**

- Ensaio imunométrico quimioluminescente

**Interpretação**

- Diagnóstico de gastrinoma: aumento do valor basal da gastrina igual ou superior a 395 pg/ mL (sensibilidade de 54% e especificidade de 100%).
- Utilizando, como ponto de corte, um aumento de 50% do valor basal, a sensibilidade é de 78% e a especificidade, de 83%.

**Efeitos colaterais**

- Bradicardia e assistolia (reversíveis com atropina)
- Aumento da pressão arterial

**Contraindicações**

- Bradicardias com FC inferior a 50 bpm
- Hipercalcemia
- Doença renal
- Doença cardíaca
- Hipertensão arterial descompensada
- Condições clínicas instáveis
- Feocromocitoma/paraganglioma

**Comentários**

- O diagnóstico do gastrinoma depende da presença de sintomatologia clínica suspeita, como úlcera péptica intratável, esofagite de refluxo, dores abdominais e diarreia, associada à hipersecreção gástrica e à hipergastrinemia.
- Valores basais de gastrina acima de 1.000 pg/mL sugerem fortemente gastrinoma. Contudo, valores entre 100 e 1.000 pg/mL são suspeitos, mas não diagnósticos. Em tais casos, o teste de estímulo da gastrina faz a distinção entre hipergastrinemia decorrente do gastrinoma e hipergastrinemia decorrente de outras causas.

**Referências bibliográficas**

1 - Wada M, Komoto I, Doi R, Imamura M. Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma. *World J Surg.* 2002;26(10):1291-6.

2 - Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:331-364.

3 - O'Toolea D, Grossmanb A, Gross D, Delle Faved G, Barkmanovae J, O'Connorf J e col. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194-202.

4 - Murugesan SVM, Varro A e Pritchard DM. Review article: strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 29: 1055-1068.

6.4 – Feocromocitoma/paraganglioma funcionante**6.4.1 Teste da clonidina para dosagem de metanefrinas plasmáticas****Indicação**

- Diagnóstico de feocromocitoma/paragangliomas diante de metanefrinas plasmáticas suspeitas, mas não diagnósticas

**Protocolo**

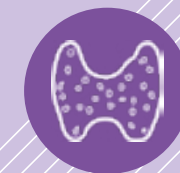
- Material: plasma.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de quatro horas.
 - Suspende o uso de medicamentos que aumentam o metabolismo de catecolaminas 15 dias antes do exame.
 - Interromper a utilização de metilfenidato (Ritalina®, Concerta®) e lisdexanfetamina (Venvanse®) por 72 horas.
- Procedimento:
 - Proceder à punção e deixar acesso venoso salinizado, mantendo o paciente deitado, em repouso, por 30 minutos.
 - Após esse período, fazer a coleta de sangue para a dosagem das metanefrinas plasmáticas basais
 - Oferecer ao paciente clonidina 0,300 mg por via oral e, a cada hora, infundir 500 mL de soro fisiológico 0,9%, com medidas de pressão arterial e frequência cardíaca a cada hora, por um período de três horas.
 - Fazer novas coletas de sangue no acesso já puncionado aos 60, 120 e 180 minutos após a administração de clonidina.

**Método para dosagem das metanefrinas**

- Cromatografia líquida seguida de espectrometria de massa em tandem

- Interpretação**
- Supressão das metanefrinas plasmáticas superior a 40% em relação às metanefrinas plasmáticas basais: praticamente exclui feocromocitoma/ paragangliomas funcionantes.
- Interferentes**
- Medicamentos que aumentam o metabolismo das catecolaminas:
 - Antidepressivos tricíclicos;
 - Metildopa;
 - Levodopa;
 - Inibidores da monoaminoxidase.
 - Retirada abrupta de bebida alcoólica, benzodiazepínicos e clonidina, razão pela qual o uso dessas substâncias não deve ser interrompido antes do exame.
- Efeitos colaterais**
- Hipotensão postural e sonolência decorrentes dos efeitos alfa-adrenérgicos centrais da clonidina
 - Broncoespasmos (em asmáticos)
- Contraindicações**
- Absolutas:
 - Hipersensibilidade conhecida à clonidina;
 - Bradiarritmia grave por doença do nó sinusal;
 - Bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau;
 - Bradicardia cardíaca inferior a 50 batimentos por minuto;
 - Vigência de tratamento com metilfenidato e lisdexanfetamina.
 - Relativas:
 - Asma e broncoespasmos prévios.
- Comentários**
- O teste da clonidina é uma opção de prova a ser realizada quando as metanefrinas plasmáticas encontram-se suspeitas (de duas a três vezes acima do limite superior da normalidade) e não diagnósticas (iguais ou superiores a quatro vezes o limite superior da normalidade). Uma supressão superior a 40% praticamente exclui o diagnóstico de feocromocitoma/paraganglioma.
 - Por se tratar de medicação hipotensora, existe a possibilidade de ocorrência de hipotensão e sonolência durante o teste, o que pode se prolongar pelo restante do dia. Assim, esforços físicos e intelectuais devem ser evitados no dia da prova.
- Referência bibliográfica**
- 1 - Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G., Gimenez- Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young, WF Jr. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (6): 1915-1942.

7 TESTE PARA A AVALIAÇÃO DA ABSORÇÃO DA LEVOTIROXINA



Considerações gerais

O hipotireoidismo, caracterizado por diminuição dos níveis de T4 e consequente aumento do TSH, é uma das doenças endócrinas mais comuns, com prevalência de 6% a 20% da população. A suplementação com levotiroxina é o tratamento de escolha e, quando altas doses desse hormônio são utilizadas sem normalização do TSH, devem ser afastados o uso irregular da medicação e as causas de má absorção ou alteração no metabolismo da levotiroxina (*veja quadro*).

Causas de má absorção ou alteração no metabolismo da levotiroxina

Causas biológicas

Interferência medicamentosa

Exemplos:

- Amiodarona
- Antagonistas do receptor H2
- Antiácidos (hidróxido de alumínio)
- Bisfosfonato
- Carbamazepina
- Ciprofloxacino
- Estatinas (levostatina)
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Inibidores da bomba de prótons
- Laxantes
- Orlistate
- Propranolol
- Raloxifeno
- Rifampicina
- Sequestradores de ácidos biliares
- Sucralfate
- Sulfato ferroso
- Suplementos de cálcio
- Terapia com estrógenos

Doença gastrointestinal

Exemplos:

- Acloridria
- Cirurgia bariátrica (que resulta em má absorção)
- Deficiência de vitamina B12
- Doença celíaca
- Doença hepática (cirrose)
- Doença hepática obstrutiva
- Infecção intestinal (*G. lamblia*)
- Intolerância à lactose
- Insuficiência pancreática
- Síndrome do intestino curto

Dieta

Exemplos:

- Ameixa
- Dieta rica em fibras
- Nozes
- Soja
- Uso de ervas medicinais

Outros

Exemplos:

- Gestação
- Insuficiência cardíaca congestiva

7.1 – Teste de absorção da levotiroxina



Indicação

- Pacientes que usam levotiroxina, com dosagens elevadas de TSH e nenhum interferente encontrado



Protocolo

- Material: soro
- Faixa etária indica: dos 15 aos 65 anos.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de oito horas.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêmham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal (TSH e T4 total).
 - Administrar 1.000 µg de levotiroxina (LT4) por via oral.
 - Fazer novas coletas após 60, 120, 180, 240 e 300 minutos da administração de levotiroxina, para a dosagem de T4 total, e nos tempos basal e 300 minutos, para a dosagem de TSH.



Métodos para dosagem de TSH e T4 total

- Ensaio eletroquimioluminométrico (TSH)
- Ensaio eletroquimiluminescente (T4 total)



Interpretação

- Valor normal: absorção acima de 60%, calculada com base no pico de T4, no IMC e na dose de levotiroxina administrada.



Efeitos colaterais

- Não há.



Contraindicações

- Arritmia, insuficiência ou qualquer outra alteração cardíaca



Importante

- Para a realização do exame, é necessária a liberação do médico-assistente.



Comentários

- A levotiroxina é utilizada para reposição hormonal em pacientes com hipotireoidismo. Em alguns pacientes, porém, não há controle da doença, apesar do uso da medicação, o que é detectado por dosagens elevadas de TSH. Após afastar as causas de má absorção, o uso de medicações interferentes e outras condições, pode-se realizar a presente prova funcional para investigar a absorção do hormônio por meio das dosagens de T4 e TSH depois da administração de uma alta dose de levotiroxina. Se ela for absorvida, os valores de T4 aumentarão. Do contrário, não haverá elevação de T4. O teste permite diferenciar o paciente com alteração de absorção daqueles que usam a medicação de forma irregular.



Referências bibliográficas

1. Lips D et al. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med* 2004, 62 (4): 114-118.
2. Ergin AB, Kennedy AL, Gupta MK, Hamrahian AH. The Cleveland Clinic Manual of Dynamic Endocrine Testing. *Springer*, 2015.

8 TESTES PARA A AVALIAÇÃO DO METABOLISMO DOS HIDRATOS DE CARBONO



Considerações gerais

O diagnóstico de diabetes mellitus (DM) pode ser feito pela identificação da glicemia de jejum elevada, associada ou não a sintomas típicos. Entretanto, em vários casos há necessidade de lançar mão de testes funcionais de tolerância à glicose para uma avaliação precisa do metabolismo glicêmico.

Na evolução da hiperglicemia, antes mesmo do diagnóstico de DM, existe a possibilidade de ocorrerem elevações isoladas dos índices glicêmicos, seja na glicemia de jejum, seja após sobrecarga de glicose.

Recomendações preconizadas em 2003 pela American Diabetes Association e amplamente validadas por outras entidades médicas, como a Sociedade Brasileira de Diabetes, sugerem a aplicação do teste de tolerância à glicose nos indivíduos com glicemia de jejum maior que 99 mg/dL e menor que 126 mg/dL. Adicionalmente, a presença de fatores de risco bem definidos para o DM pode nortear a indicação do exame, tais como obesidade – especialmente a visceral –, história familiar positiva para DM, hipertensão arterial, dislipidemia, antecedente de diabetes gestacional e histórico de ovários policísticos.

Especificamente em relação ao DM tipo 1, a confirmação da suspeita leva em conta o achado de hiperglicemia e a presença de manifestações clínicas como poliúria, polidipsia e emagrecimento. Quando, porém, se detecta hiperglicemia de jejum assintomática, sobretudo em crianças e adolescentes, o teste oral de tolerância à glicose traz importantes contribuições ao diagnóstico, podendo evitar a ocorrência de um episódio agudo de cetoacidose.



Referência bibliográfica

1 - Oliveira CS, Vieira JG, Ghiringhello MT, Hauache OM, Oliveira CH, Khawali C, Ferrer C, Tachibana TT, Maciel RM, Velho G, Reis AF. Diagnosis of hyperglycemia in a cohort of Brazilian subjects: fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test-based glycemic status are associated with different profiles of insulin sensitivity and insulin secretion. *Diabetes Care*. 2007;30:2135-7.

8.1 – Teste com 75 g de glicose oral



Indicação

- Investigação de tolerância diminuída à glicose e de diabetes mellitus (DM) em pacientes com glicemia de jejum maior que 100 mg/dL e menor que 126 mg/dL



Protocolo

- Material: plasma fluoretado.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de, no mínimo, oito horas e, no máximo, 14 horas.
 - Suspende drogas que interfiram na tolerância aos carboidratos.
 - Manter uma dieta habitual, sem restrição de carboidratos, nas 72 horas que antecedem o exame.
 - Não realizar esforço físico antes da coleta.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Manter o paciente em repouso relativo.
 - Administrar glicose por via oral na dose de 75 g, em adultos, e de 1,75 g/kg, em crianças.
 - Colher amostras no tempo 0, ou basal, e 120 minutos após a sobrecarga.



Observação

- Não há indicação de realizar qualquer método rápido para checar a glicemia de jejum ou a glicosúria antes da realização da prova.



Método para dosagem da glicose

- Enzimático colorimétrico

Interpretação

Classificação	Glicemia mg/dL (basal)	Glicemia mg/dL (120 minutos após a sobrecarga de glicose)
Normal	75 – 99	<140
Tolerância diminuída à glicose		≥140 e <200
Glicemia de jejum alterada	≥100 e <126	
Diabetes mellitus		≥200

Efeitos colaterais

- Náuseas e vômitos (mais intensos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica)

Contraindicações

- Indivíduos hospitalizados ou com diagnóstico prévio de diabetes mellitus
- Gestantes submetidas à cirurgia bariátrica

Interferentes

- Hemólise
- Lipemia excessiva
- Consumo de ácido ascórbico
- Drogas:
 - Diuréticos e anti-hipertensivos, tais como tiazídicos, furosemida, diazóxido, metolozona, propranolol, bumetanida, ácido etacrínico e clonidina;
 - Corticosteroides, hormônios tireoideanos em doses excessivas e contraceptivos hormonais;
 - Agentes neuropsicoativos, como fenitoína, levodopa, haloperidol, carbonato de lítio, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramida, doxepina, imipramina e nortriptilina), fenotiazinas e *cannabis*;
 - Antineoplásicos, a exemplo de aloxane, estreptoizotocina, L-asparaginase e ciclofosfamida;
 - Outros agentes, tais como cafeína, ácido nicotínico, indometacina, acetaminofeno, morfina, isoniazida e pentamidina.

Comentários

- O teste é dispensável em pacientes com glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL em, pelo menos, duas ocasiões, o que já indica o diagnóstico de DM.

Referências bibliográficas

- 1 - Standards of Medical care in Diabetes: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2018; Suppl 1:S13-S27.
- 2 - Genuth, S, Alberti, KG, Bennett, P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160
- 3 - Andrade, HFA, Pedrosa W, Diniz, MFHS, Passos, VMA. Adverse effects during the oral glucose tolerance test in post-bariatric surgery patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60/4.
- 4 - Rottenstreich A, Elazary R, Ezra Y, Kleinstern G, Beqlaibter N, Elchalal U. Hypoglycemia during oral glucose tolerance test among post-bariatric surgery pregnant patients: incidence and perinatal significance. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; (17)31080-8.

8.2 – Teste de tolerância à glicose oral com dosagem de glicose e insulina

Indicação

- Pesquisa de hipoglicemia reacional e resistência à insulina

Protocolo

- Material: plasma fluoretado (glicose) e soro (insulina).
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de, no mínimo, oito horas e, no máximo, 14 horas.
 - Suspender drogas que interfiram na tolerância aos carboidratos.
 - Manter uma dieta habitual, sem restrição de carboidratos, nas 72 horas que antecedem o exame.
 - Não realizar esforço físico antes da coleta.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Manter o paciente em repouso relativo.
 - Administrar 75 g de glicose por via oral, em adultos, e 1,75 g/kg, em crianças (máximo de 75 g).
 - Colher amostras nos tempos 0, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos, na curva clássica, ou até 300 minutos, se solicitado.

Observação

- Não há indicação de realizar qualquer método rápido para checar a glicemia de jejum ou a glicosúria antes da realização da prova.

Métodos para dosagem de glicose e insulina

- Enzimático colorimétrico (glicose)
- Ensaio eletroquimioluminométrico (insulina)

Interpretação

- Hipoglicemia significativa (a partir de 180 minutos): inferior a 45 mg/dL.

Efeitos colaterais

- Náuseas e vômitos (mais intensos em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica)

Contraindicações

- Indivíduos hospitalizados ou com diagnóstico prévio de diabetes mellitus
- Gestantes submetidas à cirurgia bariátrica

Interferentes

- Hemólise
- Lipemia excessiva
- Consumo de ácido ascórbico
- Drogas:
 - Diuréticos e anti-hipertensivos, tais como tiazídicos, furosemida, diazóxido, metalozona, propranolol, bumetanida, ácido etacrínico e clonidina;
 - Corticosteroides, hormônios tireoideanos em doses excessivas e contraceptivos hormonais;
 - Agentes neuropsicoativos, como fenitoína, levodopa, haloperidol, carbonato de lítio, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramida, doxepina, imipramina e nortriptilina), fenotiazinas e *cannabis*;
 - Antineoplásicos, a exemplo de aloxane, estreptoizotocina, L-asparaginase e ciclofosfamida;
 - Outros agentes, tais como cafeína, ácido nicotínico, indometacina, acetaminofeno, morfina, isoniazida e pentamidina.

Comentários

- A ocorrência de hipoglicemias assintomáticas, ou seja, do achado de valores de glicemia abaixo de 50 mg/dL ao fim de um teste de tolerância oral à glicose (TOTG) é comum na população geral. Apesar de não haver consenso na literatura, o exame pode ser utilizado para o diagnóstico de hipoglicemias reacionais, que ocorrem em pessoas que se alimentam muito rápido e preferem refeições ricas em carboidratos, assim como em pacientes com hipoglicemia pós-absortiva. Atualmente, é bastante comum observar hipoglicemia durante o TOTG em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, o que caracteriza o *dumping*.

Referências bibliográficas

- 1 - Field, JB. 1989 Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North. Am.* 18: 27-43.
- 2 - Hoefeldt, F. 1989 Reactive hypoglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 18:185-201.
- 3 - Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C *et al.* 2000 Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 151:190-198.
- 4 - Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35:753-766.
- 5 - Andrade, HFA, Pedrosa W, Diniz, MFHS, Passos, VMA. Adverse effects during the oral glucose tolerance test in post-bariatric surgery patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60/4.
- 6 - Rottenstreich A, Elazary R, Ezra Y, Kleinstern G, Beqlaibter N, Elchalal U. Hypoglycemia during oral glucose tolerance test among post-bariatric surgery pregnant patients: incidence and perinatal significance. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 (17)31080-8.

8.3 – Teste de tolerância à glicose endovenosa com dosagem de glicose e insulina

Indicações

- Avaliação da primeira fase de secreção insulínica
- Estudo do metabolismo dos hidratos de carbono em parentes de primeiro grau de diabéticos tipo 1 que apresentem dois anticorpos positivos (anti-insulina, anti-ilhota ou anti-GAD) e um teste oral de tolerância à glicose normal

Protocolo

- Materiais: plasma fluoretado (glicose) e soro (insulina).
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de, no mínimo, oito horas e, no máximo, 14 horas.
 - Suspender drogas que interfiram na tolerância aos carboidratos.
 - Manter uma dieta habitual, sem restrição de carboidratos nas 72 horas que antecedem o exame.
 - Não realizar esforço físico antes da coleta.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Manter o paciente em repouso.
 - Colher duas amostras basais, com cinco minutos de intervalo entre elas.
 - Administrar, por via endovenosa, 0,5 g/kg de glicose 25% (máximo de 35 g) em até três minutos.
 - Colher amostras depois de 1, 3, 5 e 10 minutos do fim da administração da glicose.

Métodos para dosagem de glicose e insulina

- Enzimático colorimétrico (glicose)
- Ensaio eletroquimioluminométrico (insulina)

Interpretação

- A primeira fase de secreção insulínica é geralmente avaliada por meio da soma dos valores de insulina obtidos após um e três minutos da infusão de glicose ou, então, pelo cálculo da área sob a curva do hormônio (de zero a dez minutos). Considerando a primeira fórmula, da adição dos dois primeiros valores, um resultado inferior a 46 $\mu\text{U}/\text{mL}$ – e, portanto, abaixo do primeiro percentil – indica perda da primeira fase de secreção da insulina.

Efeitos colaterais

- Flebite química

Contraindicações

- Não há.

Interferentes

- Hemólise
- Lipemia excessiva
- Consumo de ácido ascórbico
- Drogas:
 - Diuréticos e anti-hipertensivos, tais como tiazídicos, furosemida, diazóxido, metalozona, propranolol, bumetanida, ácido etacrínico e clonidina;
 - Corticosteroides, hormônios tireoideanos em doses excessivas e contraceptivos hormonais;
 - Agentes neuropsicoativos, como fenitoína, levodopa, haloperidol, carbonato de lítio, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramida, doxepina, imipramina e nortriptilina), fenotiazinas e *cannabis*;
 - Antineoplásicos, a exemplo de aloxane, estreptoizotocina, L-asparaginase e ciclofosfamida;
 - Outros agentes, tais como cafeína, ácido nicotínico, indometacina, acetaminofeno, morfina, isoniazida e pentamidina.

Comentários

- A perda da primeira fase de secreção da insulina após uma sobrecarga de glicose endovenosa ocorre durante a etapa subclínica do diabetes mellitus (DM), constituindo-se em um marcador bastante sensível, embora pouco específico, da doença. Essa avaliação pode apontar a chance de o paciente evoluir para o DM e, juntamente com os marcadores de autoimunidade, auxiliar o médico-assistente na decisão de iniciar um tratamento para prevenir o desenvolvimento do tipo 1 da doença.

Referências bibliográficas

- 1 - McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, Jackson R, Gale EAM, the ICARUS Group. 1993 Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. *Diabetes Care* 16: 911-915.
- 2 - Srikanta S, Ganda OP, Gleason RE, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. 1984 Pre-type 1 diabetes: linear loss of beta cell response to intravenous glucose. *Diabetes* 33:713-720.
- 3 - Vallettes C, Mattei-Zevaco C, Badier G, Ramahandriodona V, Lassmann Vague, Ph Vague. 1988 Low acute response to intravenous glucose. A sensitive but non-specific marker of early stages of Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 31:592-596.

8.4 – Teste de tolerância à glicose oral para dosagem do peptídeo C

Indicação

- Estudo da reserva pancreática (função das células beta)

Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de 8 a 12 horas.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar, por via oral, 75 g de glicose em cinco minutos.
 - Colher nova amostra após 30 e 60 minutos da ingestão de glicose.

Método para dosagem do peptídeo C

- Ensaio eletroquimioluminométrico

Interpretação

- Em indivíduos não diabéticos, resposta do peptídeo C após a ingestão da glicose:
 - Superior ao valor basal em 300% a 400%, aos 30 minutos.
 - Superior ao valor basal em 250% a 300%, aos 60 minutos.

Efeitos colaterais

- Náuseas e vômitos

Interferentes

- Medicações que estimulam a secreção de insulina:
 - Sulfonilureias;
 - Glucagon.
- Insuficiência renal, uma vez que, nessa situação, a maior parte do peptídeo C circulante é metabolizada nos rins.



Comentários

- O peptídeo C é secretado pelas células beta em concentrações equimolares à da insulina. Como ele não sofre influência da presença de anticorpos anti-insulina nem da própria insulina, sua dosagem, tanto em jejum quanto depois de estímulo parenteral ou oral, tem sido utilizada para o seguimento da história natural da função das células beta no diabetes mellitus tipo 1, após o início do uso de insulina.
- A dosagem de peptídeo C após estímulo oral com 75 g de glicose mostra correlação direta com a secreção de insulina no diabetes mellitus tipo 2, sendo uma boa estimativa da função das células beta nesses pacientes. Por se tratar de um teste menos invasivo que o de estímulo com glucagon, pode se constituir no exame de escolha para essa finalidade.
- Vale ressaltar que existe uma forte associação entre os níveis basais do peptídeo C e os obtidos após estímulo de qualquer natureza. Estudos epidemiológicos demonstraram que, em diabéticos, valores inferiores a 0,6 ng/mL podem refletir uma baixa reserva secretória das células betapancreáticas.



Referências bibliográficas

- 1 - Small M, Cohen HN, Beastall GH, MacCuish AC. 1985 Comparison of oral glucose loading and intravenous glucagon injection as stimuli to C-peptide secretion in normal men. *Diabet Med.* 2:181-183.
- 2 - Madsbad S. 1983 Prevalence of residual β cell function and its metabolic consequences in type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 24:141-147.
- 3 - Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. 1990 Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 33:561-568.
- 4 - Herold KC, Jansa LD, Kolb H, Lachin JM, Polonsky KS, Pozzilli P, Skyler JS, Steffes MW. 2004 C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ. *Diabetes* 53(1):250-64. Erratum in: *Diabetes*. 2004 Jul;53(7):1934.
- 5 - Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. 2017. A Practical Review of C-peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* 8:475-487.

8.5 – Teste de estímulo com glucagon para dosagem do peptídeo C



Indicação

- Estudo da reserva pancreática (função das células beta)



Protocolo

- Material: soro.
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de 8 a 12 horas.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.
 - Suspender o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
- Procedimento
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Colher amostra basal.
 - Administrar 1 mg de glucagon por via endovenosa, *in bolus*.
 - Colher nova amostra após seis minutos.



Método para dosagem do peptídeo C

- Ensaio eletroquimioluminométrico



Interpretação

- Valores normais do peptídeo C: entre 0,36 e 3,59 ng/mL.
- Em não diabéticos:
 - Valores normais após seis minutos do estímulo: aumento de cerca de 150% a 300% do valor basal.
 - Reserva pancreática comprometida após seis minutos do estímulo: aumento inferior a 150% do valor basal.
- Em diabéticos:
 - Baixa reserva secretória das células betapancreáticas: níveis inferiores a 0,6 ng/mL (*Diabetes* 53:250-264, 2004).



Efeitos colaterais

- Náuseas e vômitos
- Síncope
- Urticária



Contraindicações

- Hipersensibilidade conhecida ao glucagon
- Feocromocitoma

**Interferentes**

- Medicamentos que estimulam a secreção de insulina:
 - Sulfonilureias;
 - Glucagon.

**Comentários**

- O peptídeo C é secretado pelas células beta em concentrações equimolares às da insulina. Como ele não sofre influência da presença de anticorpos anti-insulina nem da própria insulina, sua dosagem, tanto em jejum quanto depois de estímulo parenteral ou oral, tem sido utilizada para o seguimento da história natural da função das células beta no diabetes mellitus tipo 1, após o início do uso de insulina. O teste de estímulo com glucagon para peptídeo C se mostrou mais sensível do que o feito com glicose via oral, com um aumento duas vezes maior na resposta do peptídeo C. Os níveis dessa substância após estímulo com glucagon ainda são uma medida sensível para a avaliação da função das células beta, podendo indicar o tipo de diabetes e a necessidade futura de usar insulina.

**Referências bibliográficas**

- 1- Madsbad S. 1983 Prevalence of residual β cell function and its metabolic consequences in type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 24:141-147.
- 2 - Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. 1990 Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 33:561-568.
- 3 - Herold KC, Jansa LD, Kolb H, Lachin JM, Polonsky KS, Pozzilli P, Skyler JS, Steffes MW. 2004 C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October. 2001 Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ. *Diabetes* 53(1):250-64. Erratum in: *Diabetes*. 2004 Jul;53(7):1934.
- 4 - Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. 2017 A Practical review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* 8:475-487.

8.6 - Teste com 50 g de glicose oral para a triagem de diabetes mellitus gestacional**Indicação**

- Triagem do diabetes mellitus gestacional

**Protocolo**

- Material: plasma fluoretado.
- Preparo da paciente:
 - Realizar o teste entre a 24ª e a 28ª semana de gestação, sem necessidade de jejum.
 - Manter uma dieta habitual nos três dias que antecedem o teste, sem restrição de carboidratos ou com ingestão mínima de 150 g de carboidratos.
 - Em caso de uso de betametasona para maturação fetal, fazer a prova 72 horas após a administração desse fármaco.
- Procedimento:
 - Administrar 50 g de glicose por via oral.
 - Colher sangue após uma hora.

**Método para dosagem da glicose**

- Enzimático colorimétrico

**Interpretação**

- Valor igual ou superior a 140 mg/dL após uma hora: indica necessidade de fazer o teste confirmatório.

**Efeitos colaterais**

- Náuseas e vômitos

**Contraindicação**

- Pacientes submetidas à cirurgia bariátrica

**Interferentes**

- Hemólise
- Lipemia excessiva
- Consumo de ácido ascórbico
- Drogas:
 - Diuréticos e anti-hipertensivos, tais como tiazídicos, furosemida, diazóxido, metolozona, propranolol, bumetanida, ácido etacrínico e clonidina;
 - Corticosteroides, hormônios tireoidianos em doses excessivas e contraceptivos hormonais;

- Agentes neuropsicoativos, como fenitoína, levodopa, haloperidol, carbonato de lítio, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramida, doxepina, imipramina e nortriptilina), fenotiazinas e *cannabis*;
- Antineoplásicos, a exemplo de aloxane, estreptoizotocina, L-asparaginase e ciclofosfamida;
- Outros agentes, tais como cafeína, ácido nicotínico, indometacina, acetaminofeno, morfina, isoniazida e pentamidina.



Comentários

- O rastreamento do diabetes gestacional, ou teste de triagem, baseia-se na dosagem de glicemia uma hora após a ingestão de 50 g de glicose e deve ser realizado entre a 24ª e a 28ª semana de gestação.



Referências bibliográficas

- 1 - Sullivan BA, Henderson ST, Davis JM. 1998 Gestational Diabetes. *J Am Pharm Assoc* 38:364-371.
- 2 - Bonomo M. 1998 Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy? Definition of Screening Methods for Gestational Diabetes Study Group of the Lombardy Section of the Italian Society of Diabetology. *Am J Obstet Gynecol* 179:1179-85.
- 3 - Standards of Medical Care in Diabetes: Classification and diagnosis of diabetes. 2018 Diabetes Care. *Supplement 1*:S13-S27.
- 4 - Mastrobattista JM, Patel N, Monga M. 2001 Betamethasone alteration of the one-hour glucose challenge test in pregnancy. *J Reprod Med* 46:83-86.

8.7 – Teste com 75 g de glicose oral para a confirmação de diabetes mellitus gestacional



Indicação

- Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG)



Protocolo

- Material: plasma fluoretado.
- Preparo da paciente:
 - Realizar o teste entre a 24ª e a 28ª semana de gestação, no período da manhã.
 - Fazer jejum de, no mínimo, oito horas e, no máximo, 14 horas.
 - Suspende drogas que interfiram na tolerância aos carboidratos.
 - Manter uma dieta habitual nos três dias anteriores ao teste, sem restrição de carboidratos ou com ingestão mínima de 150 g de carboidratos.
 - Não realizar esforço físico antes da coleta.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.
 - Em caso de uso de betametasona para maturação fetal, fazer a prova 72 horas após a administração desse fármaco.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Manter a paciente em repouso relativo.
 - Administrar 75 g de glicose por via oral.
 - Colher amostras nos tempos 0, 60 e 120 minutos.



Método para dosagem da glicose

- Enzimático colorimétrico



Interpretação

- De acordo com o International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), novos critérios diagnósticos foram propostos, apesar de não serem consenso mundial. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) seguem esses mesmos critérios, conforme demonstra a tabela abaixo. Entretanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o National Institute of Health (NIH) adotam outros valores de referência.

Critérios para o diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

Tempo de coleta	OMS/2013**	NIH/2012*	IADPSG/2010, ADA/2011 e SBD/2011**
Jejum	92 – 125 mg/dL	95 mg/dL	92 mg/dL
Uma hora	180 mg/dL	180 mg/dL	180 mg/dL
Dois horas	153 – 199 mg/dL	155 mg/dL	153 mg/dL

*Para o diagnóstico de DMG, pelo menos duas das três dosagens de glicemia devem apresentar os valores acima.

**Um valor alterado já confirma o diagnóstico.

**Efeitos colaterais**

- Náuseas e vômitos

**Contraindicação**

- Pacientes submetidas à cirurgia bariátrica

**Interferentes**

- Hemólise
- Lipemia excessiva
- Consumo de ácido ascórbico
- Drogas:
 - Diuréticos e anti-hipertensivos, tais como tiazídicos, furosemida, diazóxido, metolozona, propranolol, bumetanida, ácido etacrínico e clonidina;
 - Corticosteroides, hormônios tireoidianos em doses excessivas e contraceptivos hormonais;
 - Agentes neuropsicoativos, como fenitoína, levodopa, haloperidol, carbonato de lítio, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramida, doxepina, imipramina e nortriptilina), fenotiazinas e *cannabis*;
 - Antineoplásicos, a exemplo de aloxane, estreptoizotocina, L-asparaginase e ciclofosfamida;
 - Outros agentes, tais como cafeína, ácido nicotínico, indometacina, acetaminofeno, morfina, isoniazida e pentamidina.

**Comentários**

- A importância de diagnosticar o DMG está relacionada ao risco de desfechos adversos maternos, fetais e neonatais, o qual aumenta de forma contínua com a elevação da glicemia materna. As complicações mais frequentes do diabetes gestacional são cesariana, pré-eclâmpsia, prematuridade, macrossomia, distopia de ombro, hiperglobulia fetal (com consequente icterícia neonatal), hipoglicemia e hipocalcemia neonatal e morte perinatal. Além disso, as complicações cardiometabólicas da hiperglicemia durante a gestação, tanto para a mãe quanto para o bebê, vêm tendo maiores implicações na saúde. Contudo, é possível prevenir todos esses distúrbios com o diagnóstico precoce e o tratamento adequado.

**Referências bibliográficas**

1 - Sullivan BA; Henderson ST; Davis JM. 1998 Gestational Diabetes. *J Am Pharm Assoc.* 38:364-371.

2 - Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2001 *Diabetes Care* Suppl 1:S5-S20.

3 - Mastrobattista JM, Patel N, Monga M. 2001 Betamethasone alteration of the one-hour glucose challenge test in pregnancy. *J Reprod Med.* 46:83-86.

4 - Carpenter MW, Coustan DR. 1982 Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 144:768-773.

5 - HAPO Study Cooperative Research Group. 1991-2002 Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358.

6 - Standards of Medical Care in Diabetes: Classification and diagnosis of diabetes. 2018 *Diabetes Care.* Supplement 1:S13-S27.

7 - Diretrizes da Sociedade Brasileira de DM, 2017-2018 (www.diabetes.org.br).

8 - Weile LK, Kahn JG, Marseille E, Jensen DM, Damm P, Lohse N. 2015 Global cost-effectiveness of GDM screening and management: current knowledge and future needs. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Feb;29(2):206-24.

8.8 – Teste com 100 g de glicose oral para a confirmação de diabetes mellitus gestacional**Indicação**

- Confirmação do diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG)

**Protocolo**

- Material: plasma fluoretado.
- Preparo da paciente:
 - Realizar o teste entre a 24ª e a 28ª semana de gestação, no período da manhã.
 - Fazer jejum de, no mínimo, oito horas e, no máximo, 14 horas.
 - Suspender drogas que interfiram na tolerância aos carboidratos.
 - Manter uma dieta habitual nos três dias anteriores ao teste, sem restrição de carboidratos ou com ingestão mínima de 150 g de carboidratos.
 - Não realizar esforço físico antes da coleta.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.
 - Em caso de uso de betametasona para maturação fetal, fazer a prova 72 horas após a administração desse fármaco.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Manter a paciente em repouso relativo.
 - Administrar 100 g de glicose por via oral.
 - Colher amostras nos tempos 0, 60, 120 e 180 minutos.

**Método para dosagem da glicose**

- Enzimático colorimétrico

Interpretação

- Para o diagnóstico de DMG, pelo menos duas das quatro glicemias devem apresentar os seguintes valores (Carpenter/Coustan):

Tempo de coleta	Valor da glicemia
Jejum	≥95 mg/dL
Uma hora	≥180 mg/dL
Dois horas	≥155 mg/dL
Três horas	≥140 mg/dL

Efeitos colaterais

- Náuseas e vômitos

Contraindicação

- Pacientes submetidas à cirurgia bariátrica

Interferentes

- Hemólise
- Lipemia excessiva
- Consumo de ácido ascórbico
- Drogas:
 - Diuréticos e anti-hipertensivos, tais como tiazídicos, furosemida, diazóxido, metolozona, propranolol, bumetanida, ácido etacrínico e clonidina;
 - Corticosteroides, hormônios tireoideanos em doses excessivas e contraceptivos hormonais;
 - Agentes neuropsicoativos, como fenitoína, levodopa, haloperidol, carbonato de lítio, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, desipramida, doxepina, imipramina e nortriptilina), fenotiazinas e *cannabis*;
 - Antineoplásicos, a exemplo de aloxane, estreptoizotocina, L-asparaginase e ciclofosfamida;
 - Outros agentes, tais como cafeína, ácido nicotínico, indometacina, acetaminofeno, morfina, isoniazida e pentamidina.

Comentários

- A importância de diagnosticar o DMG está relacionada ao risco de desfechos adversos maternos, fetais e neonatais, o qual aumenta de forma contínua com a elevação da glicemia materna. As complicações mais frequentes do diabetes gestacional são cesariana, pré-eclâmpsia, prematuridade, macrosomia, distúrcia de ombro, hiperglobulia fetal (com consequente icterícia neonatal), hipoglicemia e hipocalcemia neonatal e morte perinatal. Além disso, as complicações cardiometabólicas da hiperglicemia durante a gestação, tanto para a mãe quanto para

o bebê, vêm tendo maiores implicações na saúde. Contudo, é possível prevenir todos esses distúrbios com o diagnóstico precoce e o tratamento adequado.

Referências bibliográficas

- Sullivan BA, Henderson ST, Davis JM. 1998 Gestational Diabetes. *J Am Pharm Assoc.* 38:364-371.
- Mastrobattista JM, Patel N, Monga M. 2001 Betamethasone alteration of the one-hour glucose challenge test in pregnancy. *J Reprod Med* 46:83-86.
- Standards of Medical Care in Diabetes: Classification and diagnosis of diabetes. 2018 *Diabetes Care.* Supplement 1:S13-S27.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de DM, 2017-2018 (www.diabetes.org.br).
- Carpenter MW, Coustan DR. 1982 Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 144:768-773.
- Weile LK, Kahn JG, Marseille E, Jensen DM, Damm P, Lohse N. 2015 Global cost-effectiveness of GDM screening and management: current knowledge and future needs. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* Feb;29(2):206-24.

8.9 – Teste de refeição mista

Indicação

- Avaliação de hipoglicemia pós-prandial e de resistência à insulina

Protocolo

- Duração do exame: de duas a cinco horas.
- Material: plasma fluoretado (glicose) e soro (insulina).
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de, no mínimo, oito horas e, no máximo, 14 horas.
 - Suspender drogas que interfiram na tolerância aos carboidratos.
 - Interromper o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contenham três dias antes da coleta.
 - Manter uma dieta habitual, sem restrição de carboidratos, nas 72 horas que antecedem o exame.
 - Não realizar esforço físico antes da coleta.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.
- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Manter o paciente em repouso relativo.

- Oferecer a refeição padronizada, uma dieta hiperglicídica de 494 kcal, composta de 9,1% de proteínas, 27,5% de lipídios e 63,4% de carboidratos, provenientes de um pão francês, metade com manteiga (10 g) e metade com geleia de morango (20 g), acompanhado de café solúvel (2,5 g) com leite desnatado (80 mL), adoçado com açúcar (10 g).
- Colher amostras conforme a solicitação médica nos tempos 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 e 270, até 300 minutos.

**Importante**

- A refeição-padrão contém leite e glúten e não é recomendada para indivíduos com intolerância a esses alimentos.

**Métodos para dosagem de insulina, peptídeo C e glicose**

- Ensaio eletroquimioluminométrico (insulina e peptídeo)
- Ensaio enzimático (glicose)

**Interpretação**

- Hipoglicemia pós-prandial: valor abaixo de 55 mg/dL, na presença de sintomas.

Interpretação dos resultados de glicemia, insulina e peptídeo C após teste de refeição mista

A realização de dosagens de anticorpos anti-insulina e de hipoglicemiantes circulantes pode complementar a investigação diagnóstica

Sinais e/ou sintomas	Glicemia (mg/dL)	Insulina (mu/L)	Peptídeo c (ng/mL)	Anticorpos anti-insulina	Hipoglicemiantes circulantes	Diagnóstico
Não	<55	<3	<0,6	Negativos	Ausentes	Normal
Sim	<55	>>3	<0,6	Negativos	Ausentes	Uso de insulina exógena
Sim	<55	≥3	≥0,6	Negativos	Ausentes	Insulinoma, nesidioblastose e hipoglicemia pós-bariátrica
Sim	<55	≥3	≥0,6	Negativos	Presentes	Uso de hipoglicemiante oral
Sim	<55	>>3	>>0,6	Positivos	Ausentes	Autoimune

>> = bem elevados

- Glicemia de jejum:

Normal	70 – 99 mg/dL
Alterada	100 – 125 mg/dL
Díabetes	≥126 mg/dL

- O diabetes mellitus pode ser investigado por meio da dosagem da glicemia de jejum, do teste tolerância oral à glicose e da hemoglobina glicada. Confirma-se o diagnóstico na presença de dois exames alterados em dias diferentes.

- Insulina (em jejum):

Glicose	IMC	Insulina
<100 mg d/L	Até 25 kg/m ²	2 – 13 mU/L
<100 mg d/L	Entre 25 e 30 kg/m ²	2 – 19 mU/L
<100 mg d/L	>30 kg/m ²	2 – 23 mU/L

- Homa-IR (sigla de *homeostasis model assessment*):

IMC	Desvio-padrão	Distribuição (95% CI)
Até 25 kg/m ²	1,2 (+/- 0,6)	0,4 – 2,9
Entre 25 e 30 kg/m ²	1,8 (+/- 0,9)	0,4 – 4,3
>30 kg/m ²	2,9 (+/- 1,6)	0,7 – 8,2

- O índice Homa-IR tem utilidade para estimar a resistência à insulina em estudos populacionais. No entanto, para diagnóstico ou acompanhamento individual, sua utilização requer cautela e o resultado deve ser preferencialmente avaliado em conjunto com dados clínicos.

- Peptídeo C (em jejum):

- Valor normal: 1,1 – 4,4 ng/mL

**Interferentes**

- Hemólise
- Lipemia excessiva
- Medicamentos que estimulam a secreção de insulina:
 - Sulfonilureias;
 - Glucagon.
- Medicamentos que interferem no metabolismo da glicose:
 - Glicocorticoides;
 - Antipsicóticos.

**Comentários**

- Após a alimentação, a queda nas taxas de glicose pode ocorrer em três a quatro horas, particularmente em pessoas que comem muito rapidamente e preferem refeições ricas em carboidratos. Além disso, costuma ser observada depois da ingestão de álcool e em indivíduos com insulinoma ou com anticorpos anti-insulina.

É possível detectar a hipoglicemia a partir dos 180 minutos. Considera-se o resultado significativo quando a glicemia se mostra inferior a 45 mg/dL. Entretanto, muitos indivíduos apresentam alguns sintomas dessa condição com glicose superior a 45 mg/dL, em geral mais decorrentes do grau de oscilação das taxas do que do valor absoluto.

Já para o diagnóstico de resistência à insulina, observa-se que, em indivíduos normoglicêmicos (sem diagnóstico de diabetes mellitus), a dosagem basal desse hormônio apresenta alta correlação com os diferentes índices de resistência à insulina. Nesse contexto, o cálculo do índice Homa-IR baseia-se em uma fórmula matemática que emprega as dosagens de insulina e glicose de jejum. Na prática, trata-se de uma informação adicional para aferir a resistência ao hormônio. Apesar disso, não há valores que definam a normalidade. A interpretação do resultado deve ser feita juntamente com outros parâmetros clínicos e laboratoriais, tais como peso, índice de massa corporal (IMC), medida da circunferência da cintura, níveis glicêmicos e níveis pressóricos.



Referências bibliográficas

- 1 - 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 94:70.
- 2 - *Diabetes Care* 2018 Jan; 41 (Supplement 1): S13-S27.
- 3 - *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50: 573-574.

8.10 – Teste de refeição líquida (Ensure plus®)



Indicação

- Avaliação de hipoglicemia pós-prandial e de resistência à insulina



Protocolo

- Duração do exame: de duas a cinco horas.
- Material: plasma fluoretado (glicose) e soro (insulina).
- Preparo do paciente:
 - Fazer jejum de, no mínimo, oito horas e, no máximo, 14 horas.
 - Suspender drogas que interfiram na tolerância aos carboidratos.
 - Interromper o uso de biotina e de suplementos alimentares que a contêm três dias antes da coleta.
 - Manter uma dieta habitual, sem restrição de carboidratos, nas 72 horas que antecedem o exame.
 - Não realizar esforço físico antes da coleta.
 - Não fumar nem consumir chá, café ou alimentos durante o teste.

- Procedimento:
 - Realizar punção venosa com cateter.
 - Manter o paciente em repouso relativo.
 - Oferecer ao paciente 6 mL/kg de Ensure plus® (dose máxima de 360 mL).
 - Colher amostras conforme a solicitação médica nos tempos 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 e 270, até 300 minutos.



Métodos para dosagem de insulina, peptídeo C e glicose

- Ensaio eletroquimioluminométrico (insulina e peptídeo C)
- Ensaio enzimático (glicose)



Interpretação

- Hipoglicemia pós-prandial: valor abaixo de 55 mg/dL, na presença de sintomas.

Interpretação dos resultados de glicemia, insulina e peptídeo C após teste de refeição líquida

A realização de dosagens de anticorpos anti-insulina e de hipoglicemiantes circulantes pode complementar a investigação diagnóstica

Sinais e/ou sintomas	Glicemia (mg/dL)	Insulina (mu/L)	Peptídeo c (ng/mL)	Anticorpos anti-insulina	Hipoglicemiantes circulantes	Diagnóstico
Não	<55	<3	<0,6	Negativos	Ausentes	Normal
Sim	<55	>>3	<0,6	Negativos	Ausentes	Uso de insulina exógena
Sim	<55	≥3	≥0,6	Negativos	Ausentes	Insulinoma, nesidioblastose e hipoglicemia pós-bariátrica
Sim	<55	≥3	≥0,6	Negativos	Presentes	Uso de hipoglicemiante oral
Sim	<55	>>3	>>0,6	Positivos	Ausentes	Autoimune

>> = bem elevados

- Glicemia de jejum:

Normal	70 – 99 mg/dL
Alterada	100 – 125 mg/dL
Diabetes	≥126 mg/dL

- O diabetes mellitus pode ser investigado por meio da dosagem da glicemia de jejum, do teste tolerância oral à glicose e da hemoglobina glicada. Confirma-se o diagnóstico na presença de dois exames alterados em dias diferentes.

- Insulina (em jejum):

Glicose	IMC	Insulina
<100 mg d/L	Até 25 kg/m ²	2 – 13 mU/L
<100 mg d/L	Entre 25 e 30 kg/m ²	2 – 19 mU/L
<100 mg d/L	>30 kg/m ²	2 – 23 mU/L

- Homa-IR (sigla de *homeostasis model assessment*):

IMC	Desvio-padrão	Distribuição (95% CI)
Até 25 kg/m ²	1,2 (+/- 0,6)	0,4 – 2,9
Entre 25 e 30 kg/m ²	1,8 (+/- 0,9)	0,4 – 4,3
>30 kg/m ²	2,9 (+/- 1,6)	0,7 – 8,2

– O índice Homa-IR tem utilidade para estimar a resistência à insulina em estudos populacionais. No entanto, para diagnóstico ou acompanhamento individual, sua utilização requer cautela e o resultado deve ser preferencialmente avaliado em conjunto com dados clínicos.

- Peptídeo C (em jejum):
 - Valor normal: 1,1 – 4,4 ng/mL



Interferentes

- Hemólise
- Lipemia excessiva
- Medicações que estimulam a secreção de insulina:
 - Sulfonilureias;
 - Glucagon.
- Medicações que interferem no metabolismo da glicose:
 - Glicocorticoides;
 - Antipsicóticos.



Comentários

- Após a ingestão do Ensure plus®, a queda nas taxas de glicose pode ocorrer em três a quatro horas, particularmente em pessoas que comem muito rapidamente e preferem refeições ricas em carboidratos. Além disso, costuma ser observada depois da ingestão de álcool e em indivíduos com insulinoma ou com anticorpos anti-insulina. É possível detectar a hipoglicemia a partir dos 180 minutos. Considera-se o resultado significativo quando a glicemia se mostra inferior a 45 mg/dL. Entretanto, muitos indivíduos apresentam alguns sintomas dessa condição com glicose superior a 45 mg/dL, em geral mais decorrentes do grau de oscilação das taxas do que do valor absoluto.
- Já para o diagnóstico de resistência à insulina, observa-se que, em indivíduos normoglicêmicos (sem diagnóstico de diabetes mellitus), a dosagem basal desse hormônio apresenta alta correlação com os diferentes índices de resistência à insulina. Nesse contexto, o cálculo do índice Homa-IR baseia-se em uma fórmula matemática que emprega as dosagens de insulina e glicose de jejum. Na prática, trata-se de uma informação adicional para aferir a resistência ao hormônio. Apesar disso, não há valores que definam a normalidade. A interpretação do resultado deve ser feita juntamente com outros parâmetros clínicos e laboratoriais, tais como peso, índice de massa corporal (IMC), medida da circunferência da cintura, níveis glicêmicos e níveis pressóricos.



Referências bibliográficas

- 1 - 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 94:70.
- 2 - *Diabetes Care* 2018 Jan; 41 (Supplement 1): S13-S27.
- 3 - *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50: 573-574.

9 APÊNDICE

9.1 – Analitos que sofrem interferência da biotina*

Analito	Efeito da biotina	Imunoensaio
Insulina, FSH, LH, peptídeo C, prolactina, TSH, tiroglobulina, ACTH, calcitonina	Resultado baixo	Eletroquimioluminométrico (sanduíche)
Gastrina, tiroglobulina, prolactina	Resultado baixo	Quimioluminométrico (sanduíche)
Cortisol, estradiol, progesterona, T3, T4, T4 livre, testosterona	Resultado alto	Eletroquimioluminescência (competitivo)
T4 livre, T3 livre	Resultado alto	Quimioluminescência (competitivo)

*Listados neste manual.



Recomendação

- O uso de biotina e de suplementos alimentares que contenham essa substância deve ser suspenso três dias antes da coleta.

9.2 – Fatores de conversão



DOSAGEM	UNIDADE TRADICIONAL	FATOR DE CONVERSÃO	UNIDADE SI
ACTH	pg/mL	X 0,2202	pmol/L
Aldosterona sérica	ng/dL	X 27,74	pmol/L
Androstenediona	ng/dL	X 3,492	nmol/L
Cálcio total	mg/dL	X 0,249	mmol/L
Calcitonina	pg/mL	X 0,293	mmol/L
Cortisol	µg/dL	X 27,59	nmol/L
DHEA	ng/dL	X 0,035	nmol/L
DHEA-S	µg/dL	X 0,027	mmol/L
11-desoxicortisol	ng/dL	X 0,029	nmol/L
Estradiol	ng/dL	X 36,71	pmol/L
Fósforo	mg/dL	X 0,323	mmol/L
FSH	mUI/mL	X 1,00	UI/L
Glicemia de jejum	mg/dL	X 0,0555	mmol/L
17-OH-progesterona	ng/dL	X 0,0303	nmol/L
Insulina	mU/mL	X 7,175	pmol/L
LH	mUI/mL	X 1,00	UI/L
Progesterona	ng/dL	X 0,032	nmol/L
Prolactina	ng/mL	X 1,00	µg/L
Atividade plasmática de renina (geração de angiotensina I)	ng/mL/hora	X 0,2778	ng/L.s
Testosterona total	ng/dL	X 0,0347	nmol/L
T3 total	ng/dL	X 0,0154	nmol/L
T4 total	µg/dL	X 12,87	nmol/L
T4 livre	ng/dL	X 12,87	pmol/L
TSH	mUI/L	X 1,00	µUI/mL
Tiroglobulina	ng/mL	X 1,00	mg/L



fleury medicina
e saúde

CANAIS DE ATENDIMENTO



Para agendamentos de urgência, encaixes e assessoria médica, ligue para **3179-0820**.



Visite nossa página de médicos:
www.fleury.com.br/medicos



Aproveite também nosso chat médico:
resultados.fleury.com.br/medico/loginchatmedico.aspx



Siga-nos no Facebook:
facebook.com/FleuryMedicinaeSaude



Siga-nos no Instagram:
[@Fleury](https://www.instagram.com/Fleury)

Responsável técnico:
Dr. Edgar Gil Rizzatti - CRM: 94.199

