

**hea**

**fbpn**

**fmc**

---

**Serviço e Disciplina de Clínica Médica**

**Sessão Clínica- 23/09/2024**

**Auditório Honor de Lemos Sobral- Hospital Escola Álvaro Alvim**

**Orientador: Dra. Valesca Mansur Kuba**

**Relatora: R2 Dr<sup>a</sup>. Marina Siqueira Teixeira**

**Debatedor: R1 Dr. Igor Silva Santos**

---

# CASO CLÍNICO

---

- ✓ **Identificação:** 56 anos, branca, casada, do lar, natural de Campos dos Goytacazes.
  - ✓ **Queixa Principal:** “Última chance de não ir pra a bariátrica”
  - ✓ **HDA:** A paciente relata transtorno de ansiedade, que piorou com a COVID-19 quando foi internada em UTI. Fez uso de venfalaxina durante 1 ano, com suspensão há 7 meses. Atualmente, faz acompanhamento com psicólogo e continua com uso de alprazolam por causa da insônia. Relata ter usado liraglutida e semaglutida para emagrecer, mas, como apresentou náuseas, mal-estar e prostração intensa, suspendeu o tratamento. Tem perfil beliscador e compulsão por doces e salgados, principalmente à noite. Caminha 1h/dia, 5x/semana.
-

# CASO CLÍNICO

---

## ✓ HPP:

- HAS;
- Esteatose hepática;
- Pré-DM;
- Ansiedade.

## ✓ História Familiar:

- Alzheimer (mãe);
  - Câncer gástrico (pai).
-

# CASO CLÍNICO

---

## ✓ História Ginecológica:

- Menopausa aos 53 anos.

## ✓ História Obstétrica:

- G2P2A0.

## ✓ História Social:

- Nega uso de drogas ilícitas. Mora em boas condições de higiene.
-

# CASO CLÍNICO

---

## ✓ Exame físico:

- Lúcida, orientada no tempo-espço, bom estado geral, normocorada, hidratada, anictérica, acianótica, eupneica aa, afebril.
  - Apresenta flush facial.
  - ACV: RCR 2T BNF S/S
  - AR: MV+ S/ RA
  - ABD: flácido, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, s/ visceromegalias ou massas palpáveis.
  - MMII: s/ edema, panturrilhas livres, pulsos presentes.
-

# EXAMES COMPLEMENTARES

Exame Sérico	Resultado	Valor de referência
Hemácias	4,6 milhões	4000-5200
Hb	13 g/dL	12-15
Hto	39,6 %	36-47
Plaquetas	255.000	130000-450000
Leucócitos	7000 /mm <sup>3</sup>	4000-11000
Triglicerídeos	163 mg/dL	Até 150
Colesterol total	237 mg/dL	Até 200
HDL	47 mg/dL	≥50
LDL	157 mg/dL	Limítrofe= 159

# EXAMES COMPLEMENTARES

TGO	43 U/L	14-36
TGP	54 U/L	9-52
TSH	4,5 $\mu$ U/mL	0,3-5,00
Albumina	4,1 g/dL	3,5-5,00
Vitamina D	36 ng/mL	>30
TOTG	Jejum: 140 mg/dL Após 120 min: 288 mg/dL	Jejum: até 99 / após 120 minutos < 139: normal; 140-199: tolerância diminuída à glicose / $\geq$ 200: DM
Cortisol após supressão noturna c/ 1mg dexametasona	1,9 mcg/dL	< 1,8

# EXAMES COMPLEMENTARES

---

- **Densitometria óssea:** BMD coluna = 0,883 g/cm<sup>2</sup>, T-score 1,5 // BMD colo = 0,561 g/cm<sup>2</sup>, T-score -2,6 // Fêmur total = 0,915 g/cm<sup>2</sup>, T-score -0,2. Conclusão: Osteoporose.

---

# Discutir hipótesis diagnósticas e condutas



# HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

---

**SÍND. METABÓLICA+  
OBESIDADE CENTRAL+  
FLUSH FACIAL+ OSTEOPOROSE+ DISTÚRBIOS DO  
HUMOR**

**SÍNDROME DE CUSHING**

**PSEUDO-CUSHING**

# SÍNDROME DE CUSHING

- CONJUNTO DE ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE HIPERCORTISOLISMO;
- EXÓGENA: USO CRÔNICO DE GLICOCORTICOIDE;
- ENDÓGENA: ACTH DEPENDENTE- DOENÇA DE CUSHING (TUMOR HIPOFISÁRIO), ACTH INDEPENDENTE (ADENOMA ADRENAL).

# SÍNDROME DE CUSHING

- PODE TER EQUIMOSSES, ESTRIAS VIOLÁCEAS, PLETORA FACIAL, GIBOSIDADES, OBESIDADE CENTRAL;
- HAS, OSTEOPOROSE, DISLIPIDEMIA, DEPRESSÃO, AGITAÇÃO, PSICOSE, SÍNDROME METABÓLICA;
- AMENORREIA, IRREGULARIDADE MENSTRUAL; HIRSUTISMO, RESISTÊNCIA INSULÍNICA;
- HIPERPIGMENTAÇÃO CUTANEOMUCOSA (ACTH DEPENDENTE).

# PSEUDO-CUSHING

- FENÓTIPO CLÍNICO E/OU LABORATORIAL DE SÍNDROME DE CUSHING + HIPERCORTISOLISMO LEVE OU MODERADO;
- CAUSAS MAIS COMUNS: DEPRESSÃO E ETILISMO CRÔNICO;
- OUTRAS CAUSAS: OBESIDADE, SOP, SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA, DRC E DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS;
- OCORRE HIPERATIVAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO HIPOFISÁRIO, AUMENTO DE SECREÇÃO DE CRH;
- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: ELIMINAR FATOR INDUTOR DE HIPEROCORTISOLISMO.

# EXAMES E CONDOTA QUE AJUDARIAM NO SEGUIMENTO:

- MEV, ANTIDIABÉTICO, ANTI-DISLIPIDÊMICO, BIFOSFONATO;
- NUTRIÇÃO, PSICOLOGIA, PSIQUIATRIA;
- MONITORAR GLICEMIA, PERFIL LIPÍDICO, PA;
- CORTISOL SALIVAR À MEIA NOITE (2 AMOSTRAS); CORTISOL LIVRE NA URINA DE 24 HORAS (2-3 AMOSTRAS), CORTISOL APÓS 1 MG DE DEXAMETASONA;

# EXAMES E CONDUITA QUE AJUDARIAM NO SEGUIMENTO:

- RESULTADO INCONCLUSIVO: CORTISOL SÉRICO À MEIA NOITE; CORTISOL APÓS 2 MG/DIA DE DEXAMETASONA POR 48 HORAS;
- ACTH;
- ACTH<10, FAZ TC DE ADRENAIS;
- ACTH>20, FAZ RM DE HIPÓFISE OU TESTE DO DDAVP OU CRH.

# REFERÊNCIAS

---

- ✓ NIEMAN, K LYNNETTE, **Epidemiology and clinical manifestations of Cushing syndrome**, feb. 2024.
- ✓ NIEMAN, K LYNNETTE, **Establishing the diagnosis of Cushing syndrome**, jun. 2023.



# SEGUIMENTO DO CASO

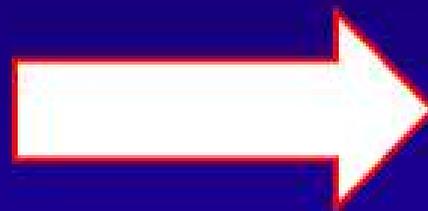


# CONDUÇÃO

---

## Quadro clínico

- ✓ **Obesidade abdominal**
- ✓ **HAS**
- ✓ **Diabetes**
- ✓ **Flush facial**



**Síndrome de Cushing**

- ✓ **Osteoporose em mulher com peso elevado**
- ✓ **Apenas 3 anos de menopausa**

# Rastreamento de síndrome de Cushing

1º passo :afastar S Cushing exógena

2º passo: pelo menos, 1 desses testes:

- cortisol salivar noturno
- CLU
- DST

# Evolução (31/07)

---

- ✓ **DST com 2 mg/dia durante 2 dias (Liddle 1):**
    - **Cortisol basal = 18,4 µg/dL e pós-2 mg < 0,6 µg/dL**
    - **Cortisol salivar às 24 horas = 1,5 nmol/L (< 7,5)**
  
  - ✓ **Diagnósticos:**
    - **Pseudo-Cushing: insônia, transtorno de ansiedade**
    - **Menopausa**
    - **Obesidade, DM, dislipidemia: síndrome metabólica**
-

## CONDUTA (31/07)

---

- ✓ **Rastreamento para iniciar TH: Ansiedade, irritabilidade, insônia, comer noturno**
  - **Mamografia e USG mamas: Birads I**
  - **USG TV : útero em AVF, de volume normal. OD e OE não visualizados, endométrio de 0,39 cm**
  - ✓ **Perfil osteometabólico: cálcio, fósforo, Mg, PTH (normais)**
  - ✓ **Cálculo do FRAX: baixo risco de fraturas maiores e de quadril**
-

# CONDUTAS (31/07)

---

- ✓ FIB 1,3
- ✓ Elastografia hepática F0

## CONDUTA (31/07)

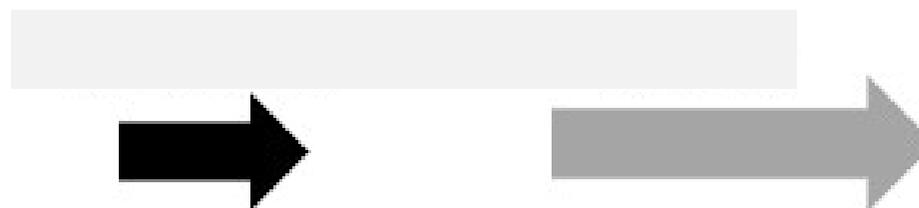
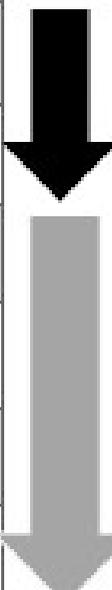
---

### ✓ MEV

- **Dieta hipocalórica e exercícios físicos (150 minutos/semana aeróbico + resistido 2x/semana)**
  - ✓ **TH: E2 percutâneo (1 mg/dia) e progesterona natural micronizada 200 mg/dia por 12 dias/ mês**
  - ✓ **Anti-diabéticos: Empaglifozina com metformina + metformina 1g/d**
  - ✓ **Rosuvastatina 20 mg/dia: RCV intermediário – meta de LDL < 100 mg/dl**
-

# EVOLUÇÃO

	<b>Peso</b>	<b>IMC</b>	<b>CA</b>	<b>Glicemia</b>	<b>HbA1c</b>
<b>17/07</b>	91,5 kg	40,1	114 cm	-	-
<b>31/07</b>	91,5 kg	40,1	114 cm	140 mg/dL	-
<b>31/09</b>	86,6 kg	37,98	-	-	-
<b>05/10</b>	85 kg	37,28	112 cm	-	-
<b>10/11</b>	82,8 kg	36,31	112 cm	114 mg/dL	5,4%
<b>15/12</b>	81,5 kg	35,74	-	-	-
<b>04/04</b>	78,2 kg	34,29	109 cm	-	-
<b>06/06</b>	77 kg	33,77	108 cm	89 mg/dL	5,3%



## Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic

Andres Acosta<sup>1</sup>, Michael Camilleri<sup>1</sup>, Barham Abu Dayyeh<sup>1</sup>, Gerardo Calderon<sup>1</sup>, Daniel Gonzalez<sup>1</sup>, Alison McRae<sup>1</sup>, William Rossini<sup>1</sup>, Sheha Singh<sup>1</sup>, Duane Burton<sup>1</sup>, and Matthew M. Clark<sup>2</sup>

**Objective:** Little is known about the predictors of response to obesity interventions.

**Methods:** In 450 participants with obesity, body composition, resting energy expenditure, satiety, satiation, eating behavior, affect, and physical activity were measured by validated studies and questionnaires. These variables were used to classify obesity phenotypes. Subsequently, in a 12-month, pragmatic, real-world trial performed in a weight management center, 312 patients were randomly assigned to phenotype-guided treatment or non-phenotype-guided treatment with antiobesity medications: phentermine, phentermine/topiramate, bupropion/naltrexone, lorcaserin, and liraglutide. The primary outcome was weight loss at 12 months.

**Results:** Four phenotypes of obesity were identified in 383 of 450 participants (85%): hungry brain (abnormal satiation), emotional hunger (hedonic eating), hungry gut (abnormal satiety), and slow burn (decreased metabolic rate). In 15% of participants, no phenotype was identified. Two or more phenotypes were identified in 27% of patients. In the pragmatic clinical trial, the phenotype-guided approach was associated with 1.75-fold greater weight loss after 12 months with mean weight loss of 15.9% compared with 9.0% in the non-phenotype-guided group (difference -6.9% [95% CI -9.4% to -4.5%],  $P < 0.001$ ), and the proportion of patients who lost >10% at 12 months was 79% in the phenotype-guided group compared with 34% with non-phenotype-guided treatment group. **Conclusions:** Biological and behavioral phenotypes elucidate human obesity heterogeneity and can be targeted pharmacologically to enhance weight loss.

Obesity (2021) 29, 662-671.

### Introduction

Obesity is a chronic, relapsing, multifactorial disease (1), the prevalence of which continues to increase worldwide (2). The complexities of obesity result in redundant, adaptive mechanisms to preserve energy (1); consequently, obesity is a remarkably heterogeneous disease, and sustained weight loss with current treatment paradigms remains a challenge in clinical practice (3,4). The heterogeneity among patients with obesity is particularly apparent in the varied weight loss response to obesity interventions, such as diets, medications, devices, and surgery (1).

### Study Importance

#### What is already known?

- ▶ Obesity is a chronic, relapsing, multifactorial disease, the prevalence of which continues to increase worldwide. Obesity is a remarkably heterogeneous disease, and sustained weight loss with current treatment paradigms remains a challenge in clinical practice.
- ▶ The heterogeneity among patients with obesity is particularly apparent in weight loss response to obesity interventions, such as diets, medications, devices, and surgery.
- ▶ Little is currently known about the predictors of response to obesity interventions.

#### What does this study add?

- ▶ We stratified obesity into four phenotypes: hungry brain (abnormal satiation), emotional hunger (hedonic eating), hungry gut (abnormal satiety), and slow burn (decreased metabolic rate).
- ▶ In a clinical cohort prescribed antiobesity medication, the phenotype-guided approach was associated with 1.75-fold greater weight loss after 1 year, and the proportion of patients who lost >10% at 1 year was 79% compared with 34% with non-phenotype-guided treatment.

#### How might these results change the direction of research or the focus of clinical practice?

- ▶ We have identified actionable phenotypes of obesity based on pathophysiology and behavior that elucidate human obesity heterogeneity and can be targeted to enhance weight loss outcomes of pharmacotherapy.

<sup>1</sup> Precision Medicine for Obesity Program, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

Correspondence: Andres Acosta ([acosta.andres@mayo.edu](mailto:acosta.andres@mayo.edu))<sup>2</sup> Department of Psychology and Psychiatry, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

© 2021 The Authors. Obesity published by Wiley Periodicals LLC on behalf of The Obesity Society (TOS).

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Received: 26 August 2020; Accepted: 17 December 2020; Published online 24 March 2021. doi:10.1002/oby.23120

A eficiência do tratamento com drogas anti-obesidade aumentou em 79% de acordo com a classificação do fenótipo da obesidade

No estudo de Acosta e colaboradores, a seleção da terapia medicamentosa foi orientada pelo fenótipo do paciente

Prevalência dos fenótipos no grupo de tratamento guiado por fenótipo (n=84/312):

### CÉREBRO FAMINTO

#### Sociação

Mais calorias consumidas por refeição



Tx:  
fentemina/topiramato

### INTESTINO FAMINTO

#### Sociedade

Fome retorna mais rapidamente após uma refeição



Tx:  
liraglutida

### FOME EMOCIONAL

#### Emoção/recompensa

Comer para lidar com emoções positivas e negativas



Tx: CONTRAVE  
(naltrexona/bupropiona ER)

### QUEIMA LENTA

#### Gasto energético

Baixa taxa metabólica basal



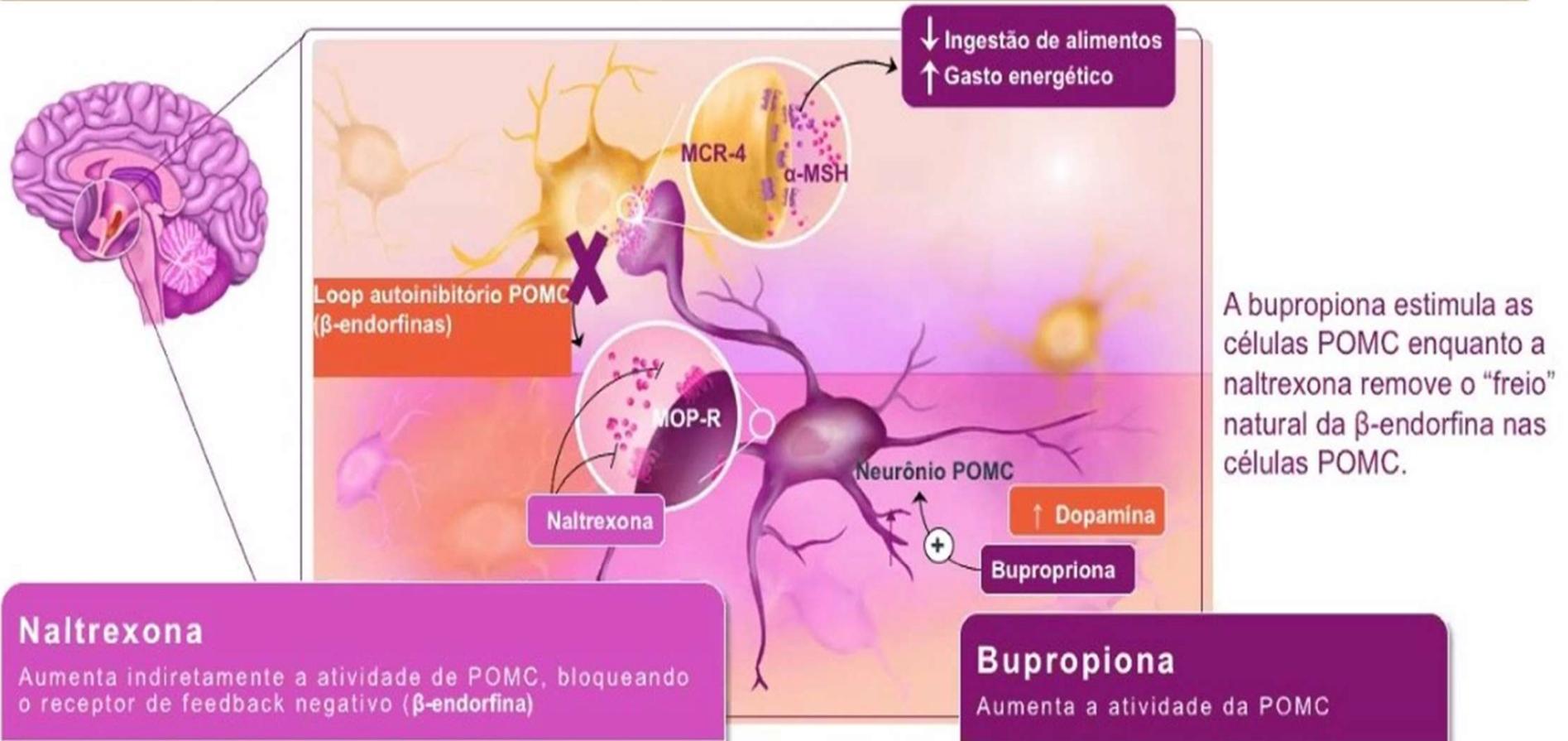
Tx: fentemina e  
aumento de treino de  
resistência

Acosta et al. *Obesity* 29(4):662-671, 2021

# TRATAMENTO COM BUPROPIONA E NALTREXONA

Mecanismo na Fome  
Fisiológica

## Contrave<sup>®</sup> Mecanismo de ação



### Naltrexona

Aumenta indiretamente a atividade de POMC, bloqueando o receptor de feedback negativo (β-endorfina)

### Bupropiona

Aumenta a atividade da POMC

MOA: Mechanism of Action (Mecanismo de ação); MC4R: receptor de melanocortina-4; α-MSH: hormônio estimulador de α-melanócitos; MOP-R: receptor opioide mu; POMC, pró-opiomelanocortina. Billes SK et al. *Farmacêutica Res.* 2014;84:1-11.

# EVOLUÇÃO - 6/6/24

---

## ✓ Clínica

- Sensação de bem estar , melhora da insônia, irritabilidade e ansiedade
- Redução do comer noturno
- Melhora da saciação após almoço, jantar e da fissura por guloseimas
- Uso irregular da rosuvastatina 20 mg/dia - LDL = 143 mg/dL
- Emagrecimento de 14,5 kg / 11 meses (15,8% do peso): persistência do DM?

## ✓ Laboratorial

- Novo TOTG: glicemia de jejum 98 / após 120 minutos = 195 mg/dL
-



Review

# Pitfalls in the Diagnosis and Management of Hypercortisolism (Cushing Syndrome) in Humans; A Review of the Laboratory Medicine Perspective

Kade C. Flowers <sup>1</sup> and Kate E. Shipman <sup>1,2,\*</sup>



REVIEW

## Approach to patients with pseudo-Cushing's states

**Carla Scaroni<sup>1</sup>, Nora M Albiger<sup>1</sup>, Serena Palmieri<sup>2</sup>, Davide Iacuniello<sup>3</sup>, Chiara Graziadio<sup>4</sup>, Luca Damiani<sup>5</sup>, Marialuisa Zilio<sup>1</sup>, Antonio Stigliano<sup>6</sup>, Annamaria Colao<sup>3</sup> and Rosario Pivonello<sup>3</sup> on behalf of the Altogether to Beat Cushing's Syndrome (ABC) study group**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina, U.O.C. Endocrinologia, Università di Padova, Padova, Italy

<sup>2</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Fondazione IRCCS Cà Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università Federico II di Napoli, Napoli, Italy

<sup>4</sup>Department of Experimental Medicine, University La Sapienza, Rome, Italy

<sup>5</sup>Department of Medical Sciences, Endocrinology and Internal Medicine Section, University of Ferrara, Ferrara, Italy

<sup>6</sup>Department of Clinical and Molecular Medicine, Sant'Andrea Hospital, University La Sapienza, Rome, Italy

Correspondence should be addressed to C Scaroni: [carla.scaroni@unipd.it](mailto:carla.scaroni@unipd.it)

# ESTADOS DE PSEUDO-CUSHING

---

- ✓ **Alteram a síntese hepática de CBG:**
  - **E2 oral**
  - **SOP**
- ✓ **Interferem com o ritmo circadiano do cortisol:**
  - **Nadir 1 hora após o início do sono e pico entre 8-9 horas**
  - **Ansiedade, insônia: pico mais elevado pela manhã**
  - **Trabalhadores noturnos**

## ESTADOS DE PSEUDO-CUSHING

---

- ✓ **Limitações dos ensaios que dosam cortisol:**
  - **Imuno ensaios mais sensíveis, mas menos específicos: não separa o cortisol dos seus metabólitos**
  - **Reação cruzada do próprio ac do ensaio com o cortisol**
  - **Cromatografia líquida com espectrometria de massa: inviável na prática**
- ✓ **Metabolização da dexametasona:**
  - **Aceleram: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, pioglitazona, rifampicina**
  - **Retardam: itraconazol, fluoxetina, diltiazem**

# ESTADOS DE PSEUDO-CUSHING

---

- ✓ **Hiperatividade do eixo HPA e metabolização endógena do cortisol:**  
**Obesidade abdominal e DM**
- **Tecido visceral: ↑ expressão e atividade da enzima 11 $\beta$ -HSD tipo 1, que converte cortisona em cortisol**

**Por que, então, os obesos não tem Cushing sistematicamente, e os valores do cortisol são normais?**

- ✓ **Mecanismos compensatórios:**
- **↑ atividade da 5<sup>o</sup> redutase hepática: cortisol em tetra hidro metabólitos**
- **↑ 'clearance' renal de cortisol e metabólicos**

Obrigada!