

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

 **SPEDM** Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Volume 2 · Número 1 | Janeiro · Junho 2007

ISSN 1646-3439



Edição:
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,
Diabetes e Metabolismo

Director:
José Luís Medina
e-mail: jlmedina@med.up.pt

Editor:
Daniel Carvalho Braga
e-mail: dbraga.spedm@medisa.pt

Editores Adjuntos:
Celestino Neves
e-mail: cneves.spedm@medisa.pt
Francisco Carrilho
e-mail: fmcarrilho@netcabo.pt

Editor Emérito:
Alberto Galvão-Teles

Conselho Editorial:
António Saraiva
Fernando Malheiro
Fernando Rodrigues
Isabel Paiva
Isabel Torres
José Boavida
José Teixeira
Lídia Pereira Monteiro
Manuel Fontoura
Maria Helena Ramos
Maria João Oliveira
Olinda Marques
Pedro Carneiro de Melo
Rui César
Teresa Dias

Conselho Científico:

Beatriz Campos
Davide Carvalho
Edward Limbert
Fátima Borges
Fernando Baptista
Henrique Barros
Jácome de Castro
Liliana Guerreiro
Luís Gardete Correia
Luís Sobrinho
M. Almeida Ruas
Manuel Cardoso de Oliveira
Manuel Sobrinho-Simões
Manuel Portocarrero
Manuela Carvalheiro
Sequeira Duarte
Serafim Rosas

Secretariado e Produção Gráfica:

MEDISA | Edições e Divulgações Científicas, Lda
Apartado 2514
4202-401 Porto · Portugal
Telf: 225092164 · Fax: 225092177



Propriedade e Administração:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e
Metabolismo
Rua Pedro Monjardino, nº 1B - 1º Dto
1600-892 Lisboa · Portugal
Telf: 217210548 · Fax 217210566

Secretária (SPEDM):

Sónia Carapinha
e-mail: spedm@netcabo.pt

Versão electrónica:

Disponível em: www.spedm.org (formato pdf)

Depósito Legal: 01020304/04
Tiragem: 5000 exemplares
Publicação Semestral

ASSEMBLEIA GERAL**Presidente**

José Manuel Boavida

Secretários

Isabel Mangas Palma

Luísa Ruas

Clotilde Limbert

DIRECÇÃO**Presidente**

José Luis Medina

Vice-Presidente

Manuela Carvalheiro

Vice-Presidente

Luísa Raimundo

Secretário-Geral

Francisco Carrilho

Tesoureira

Ana Paula Bogalho

Secretário-Adjunto

Celestino Neves

Secretário-Adjunto

João Sequeira Duarte

CONSELHO FISCAL**Presidente**

Jácome de Castro

Vogais

Ana Agapito

Ana Paula Barbosa

Maria Lopes Pereira

GRUPOS DE ESTUDO DA SPEDM**Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina**

Coordenador: Manuel Cardoso Oliveira

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus

Coordenador: José Silva Nunes

Grupo de Estudos de Dislipidemia

Coordenador: Sequeira Duarte

Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez

Coordenadora: Lídia Monteiro

Grupo de Estudos da Insulino-Resistência

Coordenador: Luís Raposo

Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas

Coordenador: João Raposo

Grupo de Estudos da Tiróide

Coordenador: Jácome Castro

Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise

Coordenadora: Isabel Paiva

PRESIDENTES DA SPEDM**1949/1955**

A. Celestino da Costa

1956/1960

Manuel João Xavier Morato

1961/1966

Manuel Joaquim Bruno da Costa

1967/1969

António Castro Caldas

1970/1976

Eduardo Girão de Amaral

1977/1981

Rodolfo Iriarte Peixoto

1982/1984

Manuel Pinheiro Hargreaves

1985/1990

Manuel Martins Almeida Ruas

1991/1996

Emílio Fernando Peres

1997/2002

Alberto Galvão-Teles

2003/2005

José Luís Medina

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

Os manuscritos devem ser dirigidos A/C Editor para:

MEDISA • Apartado 2514 • 4202-401 Porto • E-mail: dbraga.spedm@medisa.pt

ou SPEDM • Rua Pedro Monjardino, nº 1B - 9 Dto • 1600-892 Lisboa

A publicidade deve ser dirigida à Secretaria da Redacção para:

Apartado 2514 • 4202-401 Porto • Tel. 225092164 • Fax 225092177

E-mail: dbraga.spedm@medisa.pt

A assinatura da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está incluída na quotização anual dos sócios da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Condições de assinatura anual

Médicos:	25 Euros
Estudantes:	10 Euros
Enfermeiros/Técnicos:	20 Euros
Instituições:	60 Euros
Estrangeiro:	80 Euros

03

Volume 2
Número 01
Janeiro-Junho 2007

Índice

5	Editorial <i>Fernando Carlos Schmitt</i>
	Artigos Originais
9	The challenge for an accurate pre-operative diagnosis of echographically detected solid thyroid nodules with indeterminate cytological results O desafio de um diagnóstico pré-operativo preciso de nódulos sólidos da tiróide detectados por ecografia com resultados citológicos indeterminados <i>Eduardo K Tomimori, Rosalinda YA Camargo, Meyer Knobel, Geraldo Medeiros-Neto</i>
19	Impressão Genómica na Síndrome Metabólica de Prader-Willi Genomic Imprinting in Prader-Willi Metabolic Syndrome <i>MC Rosamond Pinto, R Magalhães-Faria, DM Pinto, IP Maia, R Moya</i>
	Artigos de Revisão
27	Resistência às Hormonas Tiroideias Thyroid Hormone Resistance <i>Jacinta Santos, Isabel Paiva, Manuela Carvalheiro</i>
35	Incidentalomas das Paratiróides Parathyroid Incidentaloma <i>Marta Alves, Celestino Neves, JL Medina</i>
42	XIII Curso Pós-Graduado de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
	Conferências e Simpósios. Resumos
76	Posters
88	Agenda Científica
89	Normas de Publicação

Editorial

Punção Aspirativa por Agulha Fina da Tireóide: a precisão e solidez de um método diagnóstico

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) tem sido utilizada há mais de 50 anos para o diagnóstico pré-operatório de lesões da tireóide¹. Durante este tempo os princípios básicos da técnica têm-se mantido inalterados e o seu sucesso depende de uma técnica de aspiração cuidadosa e de uma boa interpretação dos achados cito-morfológicos. Embora o procedimento se tenha mantido quase inalterado ao longo do tempo, algumas técnicas adicionais têm contribuído para a melhoria da sensibilidade e especificidade da citologia aspirativa, embora de forma isolada ela permaneça superior à clínica, cintilografia ou ecografia em termos de especificidade diagnóstica.

Há dois pontos críticos na técnica de PAAF da tireóide: as taxas de material inadequado para o diagnóstico e os chamados casos indeterminados, em que a citologia não permite, com segurança, um diagnóstico definitivo de benignidade ou malignidade. Em relação ao material inadequado ou insuficiente, está bem estabelecido na literatura, que o uso da ecografia para guiar a punção aspirativa diminui o número de casos inadequados para o diagnóstico, aumenta a especificidade e sensibilidade do método e permite o diagnóstico de carcinomas incidentais, não-palpáveis^{2,3}. A nossa experiência pessoal mostra que usando ecografia para guiar a punção aspirativa em nódulos da tireóide (incluindo os infra-centimétricos), as taxas de material insatisfatório são inferiores a 7%⁴. Outros autores mostram que quando a aspiração é feita pelo patologista, as taxas de material adequado podem chegar mesmo aos 97%⁵. Portanto, em nossa opinião, a adequidade do material não é um problema maior em citologia aspirativa da tireóide, pois ela pode chegar a valores inferiores a 1% se estabelecermos avaliação "on-site" do material aspirado⁶.

Não há dúvida de que a introdução do método da PAAF reduziu significativamente o número de lobectomias/tireoidectomias diagnósticas. A PAAF da tireóide tem um elevado valor predictivo negativo para neoplasias e permite distinguir claramente

situações benignas como bócios e tireoidites de neoplasias como carcinomas papilares, medulares, pouco diferenciados e indiferenciados. Entretanto, a outra área "cinzenta" do método é a existência de situações em que do ponto de vista citológico é impossível distinguir entre adenoma folicular, carcinoma bem diferenciado e áreas de hiperplasia em tireoidites ou bócios. Estes casos mostram uma elevada celularidade, sobreposição nuclear e presença de microfolículos. Na nossa prática, chamamos estes casos de tumor folicular e colocamos uma recomendação, do tipo: "a designação citológica de tumor folicular pode corresponder a área nodular adenomatosa em bócio/tireoidite, adenoma ou carcinoma. A caracterização definitiva da lesão, nestas situações, somente poderá ser feita por estudo histopatológico do nódulo com especial atenção a presença ou não de invasão capsular". Na nossa prática, estes casos correspondem a 6,5% do total de casos de PAAF de tireóide. Em certas situações onde alguns critérios de incerteza estão presentes mas ainda não são suficientes para chamarmos de tumor folicular, colocamos uma recomendação para repetir o aspirado num período de 3 a 6 meses, sendo que na segunda aspiração grande parte destes casos são definitivamente resolvidos em termos diagnósticos.

Nos últimos anos várias técnicas tem sido sugeridas na tentativa de diminuir o número de casos indeterminados em citologia tireoidiana. Neste número da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Tominori e colaboradores demonstram que o uso combinado da interpretação da imagem ecográfica com a interpretação citológica pode aumentar a especificidade diagnóstica em nódulos tireoideais com citologia indeterminada. Estes autores igualmente sugerem que a introdução de novos métodos imagiológicos como o PET poderia ainda trazer maior definição para qual dos nódulos deveriam ser operados quando tivessem um diagnóstico citológico indeterminado. Entretanto, neste mesmo estudo os autores fazem

referência a possível utilização da biópsia por agulha grossa e estudo com galectina-3 em nódulos com proliferação folicular indeterminada. Do nosso ponto de vista esta técnica não é de grande auxílio e até deveria ser contra-indicada na investigação de nódulos tireoideos. Até ao momento, não há nenhuma evidência de que a biópsia por agulha grossa tenha qualquer vantagem sobre a PAAF na investigação clínica de nódulos tireoideos, mesmo na distinção entre tumores foliculares benignos e malignos. Recentemente, um grupo de autores ingleses, adeptos desta técnica, publicaram os seus resultados comparando biópsia por agulha grossa guiada por ecografia versus PAAF da tireóide guiada por palpação⁸. Mesmo, com a vantagem da ecografia, não conseguiram demonstrar uma vantagem clara da biópsia por agulha grossa, que apesar de ter menos casos de material insuficiente, facto que pode ser mais atribuído ao uso da ecografia, apresentava menor especificidade geral e para o diagnóstico de malignidade. Nos casos de material insuficiente da biópsia por agulha grossa, em 25% a investigação posterior demonstrou malignidade, facto que aconteceu em 11% dos casos de material insuficiente na PAAF. Entretanto, vale a pena chamar a atenção que estes resultados reforçam a ideia de que todos os casos de material insuficiente em PAAF de tireóide necessitam ser re-avaliados. Antes de pensar em introduzir a metodologia da agulha grossa em tireóide, deve-se pensar no que ocorreu em outros órgãos como a mama. Além de em muitas situações a chamada “zona cinzenta” se manter (por exemplo, as lesões papilares na mama), aumentou o índice de complicações locais (por exemplo, hematomas) e são descritas alterações teciduais secundárias à biópsia por agulha grossa, que prejudicam a análise histológica final⁹.

Embora estudos iniciais tenham demonstrado uma certa especificidade da galectina-3 para lesões malignas, vários estudos recentes mostram que um grande número de casos benignos também são positivos para este marcador. Mesmo usando um amplo painel de marcadores (HBME-1, ERK, p16, CK19, Galectina-3), o que não é factível em material citológico, estudos com grande número de casos mostram que nenhum deles é específico de malignidade e somente seu uso conjunto poderia ter alguma utilidade¹⁰. O uso de testes moleculares, cada vez mais aplicados a material citológico¹¹, deveria em situações de citologia indeterminada, serem extremamente sensíveis e um teste negativo deveria excluir malignidade. Até o momento, os

melhores genes candidatos para o teste seriam o *ras* e o *braf*¹², os quais estão mutados em carcinomas foliculares e papilares respectivamente. Entretanto, mesmo testando ambos simultaneamente, alguns carcinomas histologicamente comprovados não são detectados.

Apesar da limitação dos métodos imagiológicos, imuno-histoquímicos e moleculares, é bem provável que no futuro o número de casos indeterminados em citologia aspirativa de tireóide venham a diminuir. Entretanto, vale a pena lembrar que mesmo os critérios histológicos utilizados para o diagnóstico destas lesões não são de todo precisos. O diagnóstico histológico de nódulos adenomatóides, adenomas foliculares e variante folicular do carcinoma papilar também apresentam problemas de reprodutibilidade^{13,14}. Com isto em mente, não é surpreendente que diferentes instituições possam ter diferentes diagnósticos histológicos para o mesmo diagnóstico citológico. Em outras palavras, uma instituição poderá ter muitas variantes foliculares de carcinoma papilar para o diagnóstico citológico de tumor folicular se houver um viés para este tipo de diagnóstico histológico. Isto torna muito difícil fazer comparações em termos de literatura. Portanto, até o diagnóstico histológico tornar-se também mais reprodutível, nosso entendimento a cerca dos casos indeterminados da citologia permanecerá limitado.

Apesar deste Editorial tratar principalmente das limitações do método da PAAF da tireóide, vale a pena reforçar o facto de que os casos problema (inconclusivos e indeterminados) não ultrapassam os 10% do total e que a PAAF nestes mais de cinquenta anos de utilização contribuiu e continua a contribuir para evitar um número muito grande de cirurgias desnecessárias e mesmo para auxiliar no manejo clínico de doenças funcionais da tireóide¹⁵ e que mesmo novas tecnologias que têm sido aplicadas não mostram superioridade ao valor de uma boa técnica de aspiração, se possível guiada por ecografia e por fim uma análise cito-morfológica adequada e bem feita. A PAAF da tireóide é em nossos dias o método mais acurado, mais confiável e com melhor relação custo-benefício para diagnosticar lesões da tireóide.

REFERÊNCIAS

1. Soderstron N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand* 1952; 144: 237-244.
2. Baskin HJ. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules and multinodular goiters. *Endocr Pract* 2004; 10: 242-245.
3. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 629-634.
4. Schmitt FC. Thyroid cytology: FNA is still the best diagnostic approach. *Cytopathology* 2006; 211-212.
5. El Hag IA, Kollur SM, Chiedozi LC. The role of FNA in the initial management of thyroid lesions: 7-year experience in a district general hospital. *Cytopathology* 2003; 14: 126-130.
6. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5.688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 1-4.
7. Tominori EK, Camargo RYA, Knobel M, Medeiros-Neto G. The challenge for an accurate pre-operative diagnosis of echographically detected solid thyroid nodules with indeterminate cytological results. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2007
8. Mehotra P, Viswanathan H, Johnson SJ, Wadehra V, Richardson DL, Lennard TWJ. Ultrasound guidance improves the adequacy of our pre-operative thyroid cytology but not its accuracy. *Cytopathology* 2006; 17: 137-144.
9. Yang JH, Lee WS, Kim SW, Woo SU, Kim JH, Nam SJ. Effect of core-needle biopsy vs fine needle-aspiration on pathologic measurement of tumor size in breast cancer. *Arch Surg* 2005; 140: 125-128.
10. Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, LiVolsi VA. Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol* 2006; 17: 225-234.
11. Akerman M, Alves VAF, Bubendorf L, Colgan TJ, Itoh H, Kapila K, Katz RL, Mitchell G, Mulvany NJ, Nasuti JF, Ng WK, Osamura RY, Schalper JP, Schmitt FC, Serizawa A, Verhest A, Vielh P. How technology is reshaping the practice of nongynecologic cytology. *Acta Cytol* 2007; 51 (Epub ahead of print).
12. Trovisco V, Soares P, Sobrinho-Simões M. B-RAF mutations in the etiopathogenesis, diagnosis and prognosis of thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 2006; 781-786.
13. Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, Vilde F, Hejblum G, Chevret S, Chastang C. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2003; 34: 1092-1100.
14. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Harach HR, Kakudo K, LiVolsi VA, Rosai J, Sebo TJ, Sobrinho-Simoes M, Wenig BM, Lae ME. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1336-1340.
15. Mazeto GMFS, Brandão Neto J, Pimenta WP, Castro AVB, Schmitt FC. Revisão de 2564 punções aspirativas de tireóide: ênfase em doenças não neoplásicas. *Jornal Brasileiro de Patologia* 1998; 34: 39-47.

Prof. Doutor Fernando Carlos Schmitt

*Professor de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Director da Unidade de Patologia Molecular do IPATIMUP*

The challenge for an accurate pre-operative diagnosis of echographically detected solid thyroid nodules with indeterminate cytological results

Eduardo K Tomimori, Rosalinda YA Camargo, Meyer Knobel, Geraldo Medeiros-Neto
Thyroid Unit, Endocrine Division, University of São Paulo Medical School, Brasil

Correspondência:

Geraldo Medeiros-Neto › Hospital das Clínicas › Rua Ovídio Pires de Campos 225 – 5 A › 05403-010 São Paulo, SP
E-mail: medneto@uol.com.br › Fax: (55) (11) 3031-5194

RESUMO

Objetivo: Avaliar a possibilidade de diagnóstico pré-operatório de nódulos da tiróide (de diâmetro superior a 10 mm) usando ultra-sonografia da glândula tiróide e citologia de punção aspirativa por agulha fina guiada pela ultra-sonografia.

Casística e Métodos: Nódulos tiróideos (maiores que 10 mm) foram classificados ultra-sonograficamente em graus de I a IV e scores numéricos de 1 a 4, de acordo com a crescente possibilidade de malignidade. O exame citológico, subsequentemente, classificou os nódulos como benigno (score 1) indeterminado (score 2) suspeito (score 3) e maligno (score 6). Somando-se os scores obtidos nas duas metodologias obtém-se um índice considerado benigno (índice combinado 2-4), duvidoso (índice combinado 5) suspeito para malignidade (índice combinado 6) e elevada probabilidade de malignidade (índice combinado 7 a 10). Cirurgia da Tiróide foi realizada em 274 pacientes, dos quais 64 apresentavam índice de 2-4; destes, apenas 2 pacientes (3,1%) apresentaram comprovação histológica de carcinoma. Em pacientes com índice 5 (n= 51), 11,8% apresentaram carcinoma de tiróide e, em 61 pacientes com índice 6, (n= 31), 51% tiveram diagnóstico confirmado de malignidade. O índice combinado de 7-10 (n= 98) apresentou 99% de pacientes com carcinoma de tiróide.

Conclusões: O índice combinado apresentou sensibilidade de 94,1% e especificidade de 77,5%. A acurácia desta metodologia foi de 85,8%. Concluímos que o índice combinado pode ser útil no diagnóstico pré-cirúrgico do nódulo tireóideo, mormente se associado com outras metodologias como a ecografia com Doppler colorido, nível elevado de TSH sérico, análise de expressão de galectina-3 e imagens por FDG/PET.

PALAVRAS-CHAVE

Nódulo tireóideo; Carcinoma de Tiróide; Ultra-sonografia Cervical; Citologia da Tiróide; FDG-PET; Galectina-3; TSH sérico.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the pre-operative assessment of thyroid nodules using ultrasound studies and cytology of nodular aspirates.

Subjects and methods: 2.468 patients with thyroid nodules were examined from 1999 to 2005. All patients were clinically examined and submitted to ultrasonography followed by fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and cytology.

Results: Nodules larger than 10mm were classified ultrasonographically in a four-tier system and received a score number (1-4) according to criteria of possible malignancy. Cytological examinations were conducted, independently, by two cytologists and classified as benign (score 1), indeterminate (score 2), suspicious (score 3) and malignant (score 6). Combining both scores an index was generated that would indicate a higher probability of malignancy [(benign (2-4), doubtful (5), suspicious (6) and malignant (7-10)]. Thyroid surgery was performed in 274 patients. Of those 115 patients had a score of 2-5 and only 8 had histological diagnosis of thyroid cancer (6.9%). For patients with score 5 (n= 51) 11.5% had a malignant lesion and 61 patients with score 6 had 51% of confirmed thyroid cancer. A combined score of 7-10 (n= 98) had 99% of histological confirmation of malignancy.

Conclusions: The index score had a sensitivity of 94.1% and specificity of 77.5%. The overall accuracy was 85.8%. Therefore we concluded that this methodology may improve the pre-operative diagnosis of thyroid cancer in nodules larger than 10mm. Association with other methods such as color Doppler echography, serum TSH concentration, galectin-3 expression analysis, ^{99m}Tc -depreotide scintigraphy and FDG/PET scan would be useful to avoid the higher costs of thyroid surgical procedures.

KEY-WORDS

Thyroid nodules; Thyroid cancer; Thyroid echography; Thyroid cytology; Serum TSH; FDG-PET scan; Galectin-3; ^{99m}Tc -depreotide.

INTRODUCTION

Thyroid nodules are a common clinical finding being more frequently found in women, the elderly population and those exposed to past period of iodine deficiency. With the more widespread use of high-resolution ultra-sound as a relatively low cost imaging of the thyroid gland, the prevalence of nodules of randomly selected individuals is estimated to be 19-67%¹⁻⁴. The clinical importance of thyroid nodules rests with the need to exclude thyroid cancer that occurs in about 10% depending on age, gender, radiation exposure history, family incidence of thyroid cancer and possibly iodine intake¹. Papillary and Follicular thyroid cancer (and variants) comprises the vast majority (90%) of all thyroid malignancies⁴⁻⁶ and due to more efficient and adequate diagnostic tools, the yearly incidence is increasing^{6,7}. Controversy exists regarding the most cost-effective approach in the diagnostic evaluation of a thyroid nodule⁵⁻⁷. In this paper we present an approach to pre-surgical evaluation of the thyroid nodule using an index based on ultra-sonographic and cytological studies that will enhance the ability of the attending physician to recommend thyroid surgery for selected cases. Furthermore, the value of FDG-PET imaging method was recently investigated in patients that had an indeterminate cytological

diagnosis in fine needle aspiration biopsies and may prove to be a useful tool to pre-operative diagnosis of thyroid nodules.

PATIENTS AND METHODS

We have examined 2,468 consecutive patients with thyroid nodular disease from 1999 to 2005. All patients were submitted to ultrasonographic examination (with an ALOKA SSD 500, Aloka Co, Tokyo, Japan) equipped with a 7.5 MHz linear probe. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy (USG-FNAB) was performed in all nodules with a diameter larger than 10 mm.

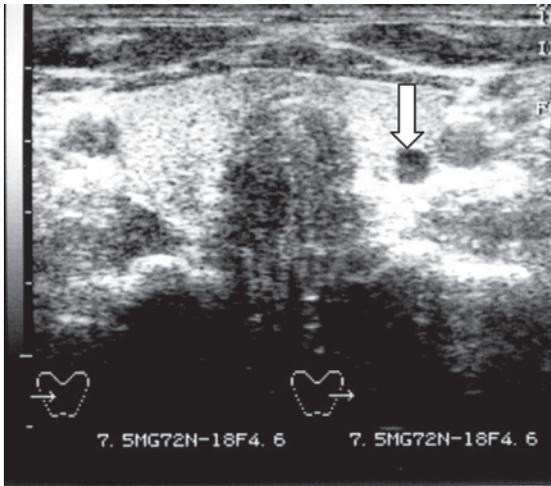
ULTRA-SONOGRAPHIC CLASSIFICATION OF THE NODULES (Figure 1)

Each nodule was classified in a fourtier system (grades I, II, III and IV) and each grade received a score number¹⁻⁴, according to criteria previously reported⁸.

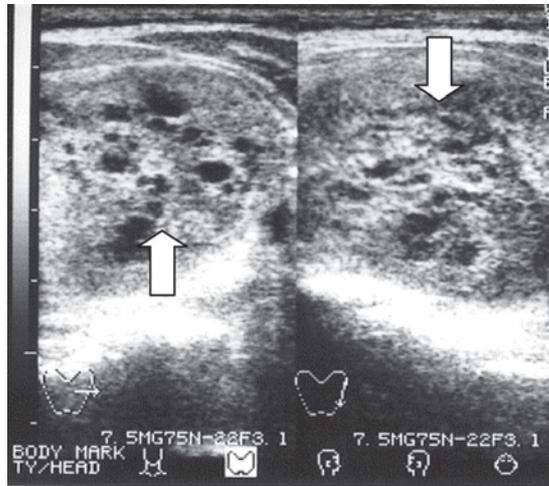
Grade I (score=1) small round and anechoic image that is suggestive of a thyroid cyst.

Grade II (score=2) multiple isoechoic or hyper echoic solid nodules with or without cystic change and coarse calcification are suggestive of adenomatous goiter. A single complex nodule

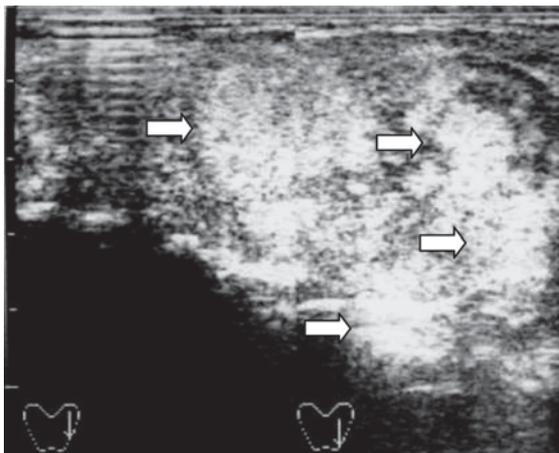
FIGURE 1: Ultra-sonographic classification of nodules. From top left, clockwise: grade I, a small round anechoic image (thyroid cyst); grade II, a complex nodule (like a sponge); grade II, multiple echonormal nodules; grade III, a hypoechoic solid nodule with regular border; grade III, cystic mass with solid projection from the cyst wall; and grade IV, a hypoechoic solid nodule with irregular border and micro calcifications.



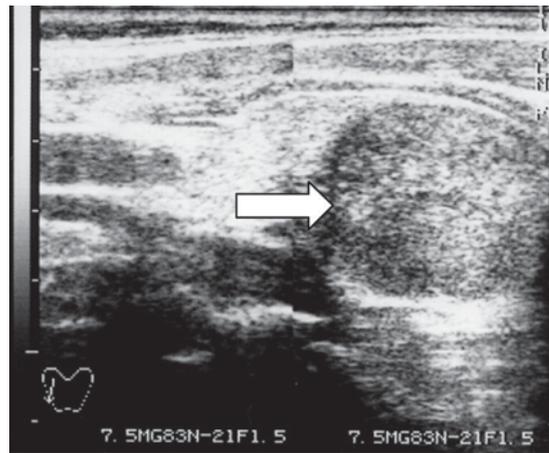
Grade I – Thyroid cyst
Transverse scan ↓



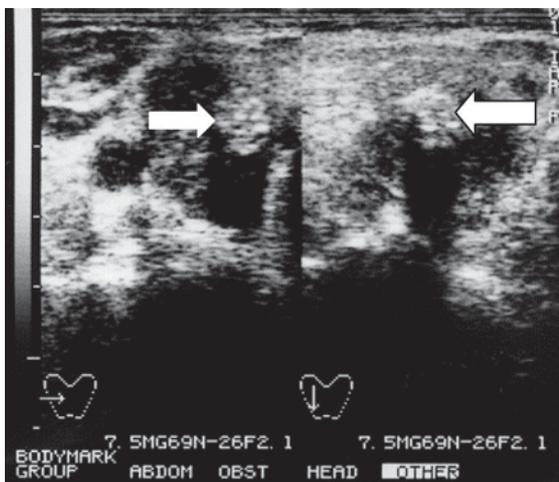
Grade II – Complex nodule
Transverse ↑ and longitudinal scan ↓



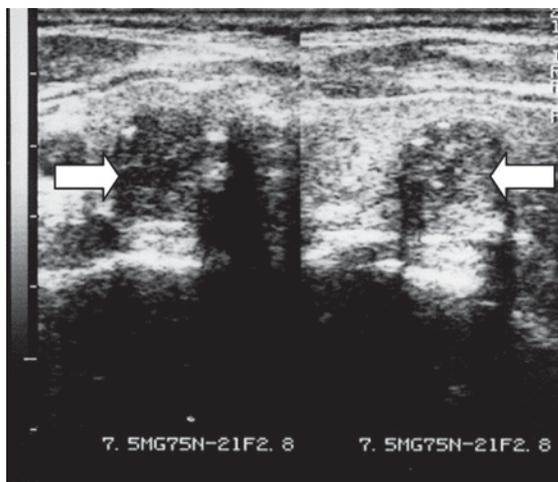
Grade II – Multiples echonormal nodules ⇨
Transverse scan



Grade III – Hypoechoic nodule ⇨
Longitudinal scan



Grade III – Cystic mass with solid projection
from the cyst wall
Transverse ⇨ and longitudinal scan ⇐



Grade IV – Hypoechoic mass with irregular
margin and microcalcifications.
Transverse ⇨ and longitudinal scan ⇐

(with cystic areas like a sponge) with the remainder of the gland with normal echo graphic texture could be a follicular adenoma.

Grade III (score=3) a single isoechoic nodule or a hypo echoic solid nodule with regular border may be a thyroid neoplasm. A cystic nodule with a solid projection from the cyst wall may represent a papillary carcinoma.

Grade IV (score=4) hypo echoic solid nodule with an irregular border with micro calcifications is considered suspicious for papillary carcinoma.

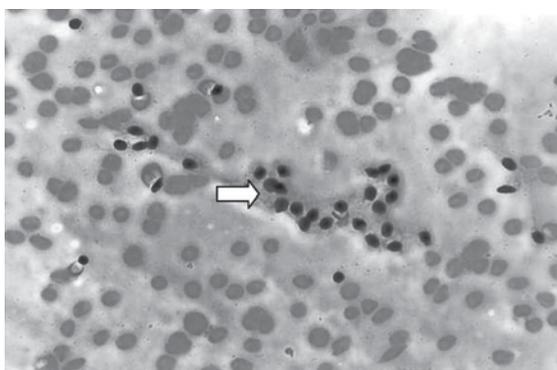
CYTOLOGICAL CLASSIFICATION OF USG-FNAB (Figure 2)

Ultra-sound guided fine needle aspiration biopsy (USG-FNAB) was performed using a 22 G

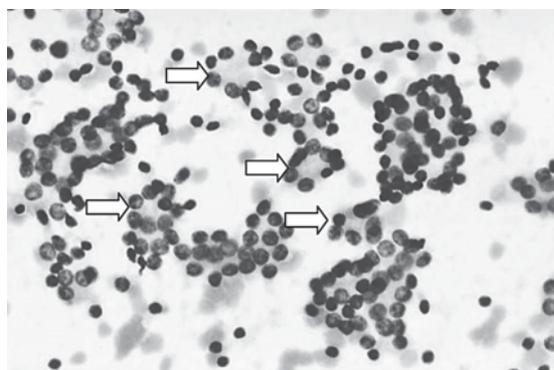
needle and a 10 mL syringe. The aspirates were fixed in 96° alcohol and stained with haematoxylin-eosin. Cytological examinations were conducted, independently, by two experienced cytologists and classified as follows⁸:

- **Benign pattern grade I** (score = 1): epithelial cells are distributed in cohesive clusters. The nuclei are round or oval with dense and homogeneous chromatin. The cytoplasm is scanty and slightly eosinophilic but some oncocytic cell change may be present. Abundant colloid may be seen. This pattern is suggestive of nodular goiter.
- **Indeterminate grade II** (score = 2): epithelial cells distributed in solid clusters or in micro follicular arrangements. The nuclei are round or oval with homogeneous chromatin. The cytoplasm is scanty or

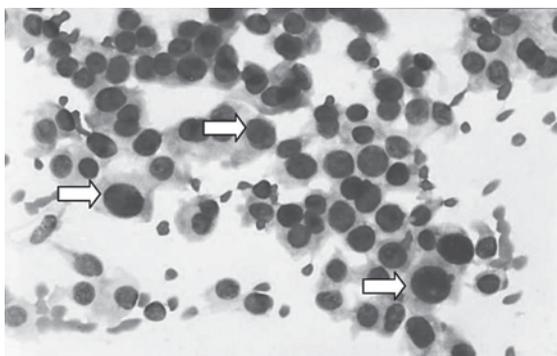
FIGURE 2: Cytological classification of aspirates of thyroid nodules. From top left, clockwise: grade I, follicular cells with dense and homogeneous chromatin and abundant colloid; grade II, micro follicular pattern with nuclei with homogenous chromatin and scanty colloid; grade III, suspicious pattern with nuclear enlargement, prominent nucleoli, granular chromatin and absent colloid; and grade IV, malignant pattern represented by papillary carcinoma with enlarged and irregular nuclei, powdery chromatin and pseudo inclusions.



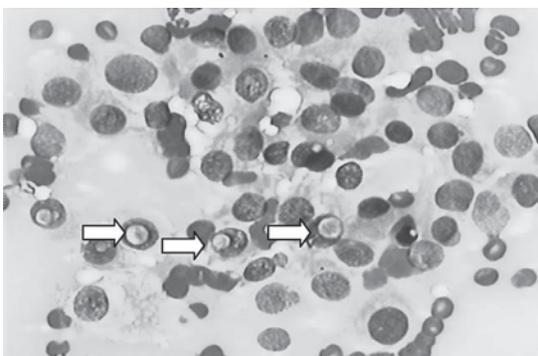
Grade I – Follicular cells arranged in monolayer sheets with abundant colloid



Grade II – Microfollicular pattern



Grade III – Nuclear enlargement with granular chromatin and moderate degrees of pleomorphism



Grade IV – Papillary carcinoma: The nuclei are typically enlarged and irregular with dusty to powdery chromatin and nuclear pseudo-inclusions

slightly eosinophilic. Colloid is absent or scanty. This pattern can be found in adenomatous goiter or in follicular neoplasm.

- *Suspicious pattern grade III* (score=3): epithelial cells distributed in solid clusters or in follicular arrangements. The nuclei are round or oval with nuclear enlargement, granular chromatin and prominent nucleoli. The cytoplasm is slightly eosinophilic or may be large, deeply eosinophilic and granular characteristic of oncocyctic cell change. Colloid is absent or scanty. This pattern is suspicious of neoplasm.
- *Malignant pattern grade IV* (score=6):
 - a) Papillary pattern – the epithelial cells are seen in a papillary arrangement. Round or oval nuclei are seen with nuclear pseudo inclusions and/or nuclear grooves.
 - b) Medullary pattern – the aspirates are typically hyper cellular with non-cohesive cells. The cells are variable in shape with round, oval or spindle shapes. The nuclei are often eccentric with a plasmocytoid appearance. Amyloid is rarely seen.
 - c) Anaplastic pattern – small, giant multinucleated and spindle cells are the predominant types in this pattern. The nuclei are usually large, bizarre, single or multiple and coarsely clumped with prominent nucleoli. Atypical mitosis may be present.
 - d) Malignant lymphoma - monomorphic lymphoid cells (frequently associated with Hashimoto’s thyroiditis).

Combining the scores of both ultra-sonographic and cytological classification, we propose an index that would indicate, progressively, a higher probability of the presence of malignancy. Thus an index of 2-4 is considered as a benign lesion, an index of 5 as doubtful, an index of 6 as suspicious for malignancy and index 7-10 with a high probability for thyroid cancer⁸.

PRE-OPERATIVE ASSESSMENT OF THYROID NODULES WITH FDG-PET SCAN

FDG-PET is well established in diagnosis, follow-up and treatment monitoring of several malignancies. Recently, the value of FDG-PET was investigated not only for the follow-up of ¹³¹I-Whole Body Scan negative patients but also for the pre-operative assessment of hypoechogenic/hypo functioning solid thyroid nodules⁹⁻¹⁶. In most centers, FDG-PET is performed after the patient has fasted overnight and presents with a blood glucose less than 140 mg/dL. Sixty to ninety minutes after the intravenous injection of 200-500 MBq, FDG (depending on the PET system, 2D, 3D acquisition) emission scanning is started. Transmission scanning is performed either before FDG injection (cold transmission) or after FDG injection (hot transmission).

Computerized Tomography transmission is available in combined PET/CT machines, where morphology and metabolism are imaged during one investigation. Recent reports¹⁴⁻¹⁶ have indicated increased FDG-PET uptake in malignant nodules. Those can be separated from benign ones using a variable standardized uptake value (SUV) cut off.

TABELA 1 – Comparative studies of the echographic four-tier system and the cytological findings

Echographic Classification (n)	Cytology (USG-FNAB)*			
	Benign	Indeterminated	Suspicious	Malignant
Grade I & II (1039)	902 (87.0)	96 (9.2)	37 (3.6)	4 (0.4)
Grade III (1276)	743 (59.0)	272 (21.3)	176 (13.8)	85 (6.7)
Grade IV (153)	38 (24.8)	7 (4.6)	20 (13.1)	88 (57.0)
2468	1683	375	233	177

*number of nodules examined and respective percentage (%) within the echographic pattern.

RESULTS

PREVALENCE OF THYROID CANCER IN THE STUDY POPULATION

Echographic studies and USG-FNAB (cytology)

A total of 2,468 patients were referred to the Thyroid Unit for diagnostic ultra-sound and possible USG-FNAB from

1999 to 2005. All patients had a nodule larger than 10 mm in diameter. There were 198 (8.02%) males and 2270 (91.98%) females. No patients reported exposure to childhood head or neck irradiations and no patients had a familial history of medullar carcinoma and multiple endocrine neoplasia.

From the total cohort of 2,468 patients, 274 were submitted to thyroid surgery. Of those, 115 patients with lower combined scores 2-5 were thyroidectomized by recommendation of their private physicians. Only eight patients had a thyroid cancer confirmed in subsequent histological examination. As seen in Table 2, in patients with scores 2-4 (n=64), a benign lesion was present in about 97% of the examined nodules.

TABELA 2 – Thyroid cancer prevalence in patients with thyroid nodules that were submitted to thyroid surgery (n = 274)

Combined echographic and cytological scores (index score)	Number of patients		Malignancy confirmed (%)
	Total	Thyroid cancer	
2-4	64	2	3.1
5	51	6	11.8
6	61	31	50.8
7-10	98	97	99.0

Sensitivity 94.1%; Specificity 77.5%; Positive predictive value 80.5%; Negative predictive value 93.0%; Accuracy 85.8%

For patients with score 5 (n= 51), 11.7% had a malignant lesion (Table 2). Sixty-one patients with score 6 had close to 51% of malignant nodules whereas patients with a combined score of 7-10 had 99% histological confirmation of thyroid cancer.

Thus, the index score had a sensitivity of 94.1% and specificity of 77.5% to predict the pre-operative diagnosis of thyroid cancer. Furthermore, the positive predictive value of the combined score was 80.5% and the negative predictive value was 93.0%. Thus, accuracy of this numeric score for pre-surgery diagnosis was 85.8%.

As mentioned before from the 2,468 studied patients, 274 were submitted to surgery and 136 had a confirmed diagnosis of thyroid cancer after surgery (5.6%). The mean age of patients with thyroid cancer was 46.2±6.9 yr (mean±SD) compared with 40.1±10.3 yr in those without cancer (NS). The types of thyroid cancer included 101 cases of papillary carcinoma, 22 of follicular carcinoma and 13 of medullar carcinoma.

An association with thyroid cancer was detected in certain sonographic characteristics. In particular, the more cystic a nodule was (score 1) the lower the likelihood of malignancy. Hypoechoic nodules had a higher rate of thyroid cancer (score 3) than nodules that were isoechoic or hyper echoic. The presence of coarse or rim calcifications increased the risk of cancer and punctate micro calcifications resulted in a 3-fold incidence of malignancy (score 4).

DISCUSSION

The aim of this paper was to evaluate the capacity of pre-operative analysis of thyroid nodules using echographic studies associated with cytological evaluation to diagnosis the presence of thyroid malignancy. Furthermore, we added to our pre-operative diagnosis the new methodology of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-position emission tomography (FDG-PET) imaging that is claimed to be able to separate malignant nodules from benign ones using a standardized uptake value (SUV).

Population studies suggest that about 3-8% of asymptomatic adults have thyroid nodules^{1,5-7} and this prevalence increases substantially with age¹. Following ultra-sound examination, more than half of adults after age of 50 may have a thyroid nodule^{1,17}. USG-FNAB is the method of choice for determining the risk of malignancy^{2,4}. Also a number of studies have also assessed various sonographics characteristics as prediction of thyroid cancer including hypoechogenicity, solid composition, and absence of halo, irregular margins and the presence of micro calcifications¹⁷. In our institution, we perform a large number of USG-FNAB for nodules larger than 10 mm and the cytological results are expressed by a score number that when in association with the sonographic score number will result in an index score that might be helpful for the pre-operative diagnosis of thyroid cancer.

As indicated in Figure 1, sonographic features alone do not reliably separate benign from malignant thyroid nodule. As recently reported by Frates et al¹⁷, the more cystic a nodule is, the lower the likelihood of cancer. Hypoechoic nodules had a higher rate of malignancy than isoechoic or hyper echoic nodules. The pre-

sence of coarse or rim calcifications increased the likelihood of cancer almost two-fold, when compared with the malignancy rate for nodules without calcification. Punctate micro-calcifications increased the likelihood almost three-fold. Well-defined or poorly defined nodule's margins were not significantly associated with presence of thyroid cancer¹⁷.

To assess how the likelihood of malignancy as indicated by sonographic characteristics, we combined both the results of ultra-sonographic appearance with the cytological diagnosis after USG-FNAB. As shown in Table 1, in our cohort of 2,468 nodules, grade III and IV sonographic patterns were detected in 1,429 nodules. Of these, 261/1,276 grade III nodules (20.4%) were cytologically classified as suspicious (13.7%) or malignant (6.7%), whereas 70.5% sonographically grade IV nodules (n=153) were cytologically diagnosed as malignant (n=88) or suspicious (n=20). In Table 2, it is shown the combined echographic and cytologic scores (index score) for patients that subsequently were submitted to total thyroidectomy.

A total of 274 patients were submitted to thyroid surgery. Usually, patients with low scores (2-4) are not routinely indicated for surgery unless compressive symptoms and recent growth are present. However, 64/274 patients (23.3%) were operated on the advice of their respective family-practice doctors and malignancy was confirmed histologically in only 2 patients (3.1%). Patients with a combined score of 5 could be advised to follow a period of observation with or without L-T4 suppressive therapy. However, 51/279 (18.4%) were operated and 11.7% (6/51) harbored thyroid malignancy. For higher scores such as index 6 patients, it was found 50.8% of malignancy in the nodules (31/61) whereas nodules with index scores of over 7 had 99% incidence of thyroid cancer. Thus, sensitivity of the combined sonographic features and cytological results index scores was 94.1% and specificity 77.5% with a positive predictive value of 80.5% and a negative predictive value of 93.0%. Accuracy of his numeric score was 85.9%.

We may conclude that the sonographic studies of a nodule larger than 10 mm associated with USG-FNAB resulting in a cytological diagnosis will conduct to a better pre-operative diagnosis tool for thyroid nodules as compared

to each method individually. However, we were not able to secure a firm indication for score 5 nodules although about 11% of those could be thyroid cancer. Moreover, nodules with an index score of 6 had a fifty percent chance of being associated with thyroid cancer and in this particular group, our tendency is to indicate thyroid surgery. Finally, for nodules score of 7 and more, it will be candidates for mandatory thyroid surgery.

As seen in Table 1, about 15% of cytological results were classified as indeterminate and therefore not conclusive. The decision for indicating thyroid surgery is thus difficult unless sonographic characteristics suggestive of malignancy are present. However, recent data¹⁷ confirm that sonography cannot be used to confidently exclude malignancy based on its negative predictive value. Several studies have identified a role for color Doppler in the evaluation of thyroid nodules. Nodules with prominent central flow have an increased risk of malignancy¹⁸⁻²⁰. Thus color Doppler sonographic studies may be helpful to select nodules that will be submitted to thyroid surgery.

Another predictor of malignancy in thyroid nodules may be the presence of increasing serum levels of TSH at presentation. Regression analysis revealed significantly increased adjusted odds ratios for serum TSH greater than 5.5 mU/L as compared with TSH < 0.4 mU/L for the presence of malignancy, principally in males, younger patients and those with clinically solitary nodules²¹. Thus, serum TSH levels may serve as an adjunct to USG-FNAB in predicting risk of malignancy in solitary nodules.

An alternative to the diagnosis of thyroid malignancy in selected thyroid nodules with indeterminate FNA cytology was proposed by Carpi et al²². They introduced a strategy for improving the diagnosis of follicular lesions which is based on large needle aspiration biopsy and galectin-3 expression analysis. Eighty-five thyroid specimens were obtained by large needle (20-gauge needles) aspiration biopsy from thyroid nodules with indeterminate follicular cytology. Aspirate material was processed as a tissue micro-biopsy to obtain cells blocks for morphological evaluation and galectin-3 expression analysis (purified monoclonal antibody to galectin-3). Among 85 nodules tested, 14 galectin-3 positive tissues were discovered

pre-operatively (final histology after surgery, 11 thyroid cancers and 3 follicular adenomas). Galectin-3-negative cases were 71 and final histology indicated 70 benign proliferations and one follicular carcinoma. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of these integrated morphologic and phenotypic diagnostic approaches were 91.6, 97.2 and 95.3%. This methodology can potentially reduce unnecessary thyroid surgery more even so when associated with the results of echographic studies with color Doppler.

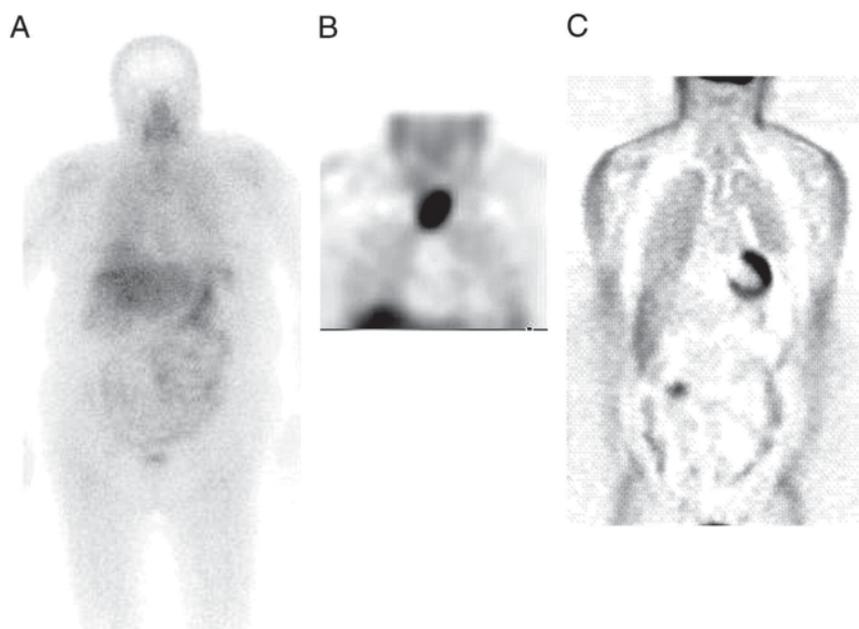
Lee and co-workers²³ used thallium-201 scan in evaluating thyroid nodules with indeterminate cytological diagnosis. Fifty one nodules were examined and forty were benign and eleven harbored thyroid malignancy. Papillary carcinoma was diagnosed histologically in 6 patients and follicular carcinoma in 5 patients. All malignant lesions had a grade 3 thallium uptake whereas only one patient with a benign nodule exhibited a grade 3 uptake. Thus sensitivity was 100%, specificity 75% and accuracy 80%. They concluded that the dual-phase thallium-201 scan may be useful for detecting malignancy in the pre-operative stage.

Rodrigues and co-workers²⁴ compared the results of ^{99m}Tc-Depreotide scintigraphy versus ¹⁸F-FDG-PET in the diagnosis of radioiodine-negative thyroid cancer. As papillary and follicular cancer was found to express somatostatin receptors (SSTRs) the tracer ^{99m}Tc-depreotide binds with high affinity to SSTRs. This technique may prove to be useful to distinguish follicular adenomas from follicular cancer nodules. The results obtained by the authors have indicated a potential value of ^{99m}Tc-depreotide scintigra-

phy for the diagnosis of thyroid cancer in the setting of detectable serum thyroglobulin and negative radioiodine scan as well as negative ¹⁸F-FDG-PET scan (Figure 3).

Recently, the value of FDG-PET was investigated not only for the follow-up of thyroid cancer patients but also for pre-operative assessment of hypoechogenic/hypo functioning nodules. An early study of 5 patients by Joensuu et al¹¹ indicated a clearly increased FDG-PET uptake in one patient with anaplastic thyroid cancer and one with Hürthle cell carcinoma. In contrast with this study, Uematsu and co workers¹² demonstrated in eleven patients that all malignants nodules could be separated from benign ones using a standardized uptake value of FDG-PET higher than 5. Kresnik et al¹³ studied 43 patients (11 papillary TC, 3 follicular TC, 2 anaplastic cancer, 11 microfollicular adenomas, 10 oxiphillic adenomas, 2 macro follicular adenomas and 4 goiters). All patients with TC and oncocytic adenomas had increased FDG uptake. Using a SUV threshold of 2 for differentiating benign from malignant nodules, sensitivity and specificity was 100% and 63%, respectively. More recently, Mitchell et al¹⁴ used FNAB and FDG-PET before surgery and docu-

FIGURE 3: ^{99m}Tc-depreotide scan in (A) total body anterior view (B) coronal SPECT slice showing increased activity at a loco regional recurrence in a radioiodine-negative patient with follicular carcinoma, serum thyroglobulin of 30 ng/mL and (C). Negative FDG-PET scan (reproduced with permission of the "The Endocrine Society", J Clin Endocrinol & Metabolism 91:3997-4000, 2006)



mented that nine of 15 malignant lesions were FDG positive (sensitivity 60%) and thirty of 33 benign lesions were FDG negative (specificity 91%). The authors concluded that FDG-PET has a relatively high negative predictive value (83%) for malignancy.

Lind & Kohlfurst in a recent review¹⁵ reported that in a subgroup of 24 patients with cytological diagnosis of follicular proliferation FDG-PET was able to differentiate between follicular adenoma and follicular carcinoma. Thus, in case of indeterminate cytology, FDG-PET seems to be the method of choice to decide whether thyroid surgery or, alternatively, wait and watch strategy should be recommended.

In conclusion, the use of an index score based on echographic studies of thyroid nodules and the results of USG-FNAB cytology may improve our pre-operative diagnosis of thyroid cancer in nodules larger than 10 mm. Color Doppler echography may add to the sensitivity of the index score. Elevated serum TSH concentration ($> 5.5 \mu\text{U/mL}$) was shown to be an independent predictor of thyroid malignancy. Large needle aspiration biopsy derived cell blocks and galectin-3 expression analysis led to a better pre-operative selection of patients with follicular thyroid proliferation cytological diagnosis. The potential value of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide scintigraphy has been shown recently, to distinguish follicular cancer with radioiodine-negative scans. Finally, FDG-PET scan is a promising methodology to decide on thyroid surgery of nodules with indetermined cytology. Most of the unnecessary surgery for benign thyroid nodules may be avoided when those methods are employed with a consistent reduction of hospitalization and social costs to the Health systems of many countries.

REFERENCES

- Hegedus L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-1771.
- Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995; 155: 696-700.
- Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995; 5: 273-276.
- Wiest W, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, Williamson MR, Blumhardt R, Bauman JM, Tekkel M. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 487-496.
- Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, Cronan JJ, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1-33.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European Consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787-803.
- Tomimori EK, Camargo RYA, Bisi H, Medeiros-Neto G. Combined ultrasonographic and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules. *Biochimie* 1999; 81: 447-452.
- Bloom AD, Adler LP, Shuck JM. Determination of malignancy of thyroid nodules with positron emission tomography. *Surgery* 1993; 114: 728-734.
- Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, et al. Evaluation of thyroid nodules with Tc-99m tetrofosmin dual phase scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 716-721.
- Joensuu H, Ahonen A, Klemi PJ. 18F-fluorodeoxyglucose imaging in the preoperative diagnosis of thyroid malignancy. *Eur J Nucl Med* 1998; 13: 502-506.
- Uematsu H, Sadato N, Ohtsubo T, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET versus thallium-201 scintigraphy evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 1998; 39: 453-459.
- Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, et al. Fluorine-18-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 2003; 133: 294-299.
- Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, et al. Preoperative evaluation of thyroid nodules with (18)FDG-PET/CT. *Surgery* 2005; 138: 1166-1175.
- Lind P, Kohlfurst S. Respective roles of Thyroglobulin, radioiodine imaging and positron emission Tomography in the assessment of Thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 194-205.
- Sebastianes F, Zanon PH, Cerci JJ, Chibana LK, Isaki M, Giorgi MCP, et al. Role of 18-F FDG-PET in the preoperative assessment of thyroid nodules. *Thyroid* 2006; 225: 264.

17. Frates MC, Benson CB, Doubilet M, Kunreuter E, Contreras M, Cibas E, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in Patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocr & Metab* 2006; 91: 3411-3417.
18. Rago T, Chiovato S, Mazzeo S, De Liperi A, Micolli P, Viacava P, et al. Role of conventional ultrasonography and color-flow Doppler sonography in predicting malignancy in cold thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 41-46.
19. Shimamoto K, Endo T, Ishigaki T, Sakuma S, Makino N. Thyroid nodules: evaluation with color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 673-678.
20. Pacella C M, Guglielmi R, Fabbrini R, Bianchini A, Rinaldi R, Panunzi E, et al. Papillary carcinoma in small hypoechoic thyroid nodules: predictive value of echo color Doppler evaluation: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 127-128.
21. Boelaert K, Horacek J, Holder R L, Watkinson J C, Sheppard M C, Franklyn J A. Serum Thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by a fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4295-4301.
22. Carpi A, Naccarato AG, Iervasi G, Nicolini A, Bevilacqua G, Viacava P, et al. Large needle aspiration biopsy and galectin-3 determination in selected thyroid nodules with indeterminate FNA-cytology. *Brit J Cancer* 2006; 95: 204-209.
23. Lee JK, Lu RS, Wu SY, Huang WS, Chou MC, Thallium-201 scan in evaluating thyroid nodules following equivocal fine-needle aspiration cytology. *Nuklearmedizin* 2006; 45: 201-5.
24. Rodrigues M, Li S, Gabriel M, Hente D, Greifeneder M, Virgolini I. ^{99m}Tc-depreotide scintigraphy versus ¹⁸F-FDG-PET in the diagnosis of radioiodine-negative Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3997-4000.

Impressão Genómica na Síndrome Metabólica de Prader-Willi

MC Rosamond Pinto^{1,2}, R Magalhães-Faria³, DM Pinto⁴, IP Maia⁵, R Moya⁶

¹Genética Humana. Professora Universitária. Faculdade de Medicina de Lisboa.

²Departamento de Endocrinologia e Metabolismo. Divisão de Biologia Molecular. Research Professor. Universidade de Miami (USA).

³Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. Chefe de Serviço; Lisboa.

⁴Investigador. Centro de Genética Humana; Lisboa

⁵Faculdade de Farmácia. Discente Estagiária. Universidade Lusófona de Ciências e Tecnologia; Lisboa.

⁶Departamento de Biologia Celular e Molecular. Faculdade de Ciências e Tecnologia. Investigador Doutorando. Universidade de Coimbra.

Correspondência:

Professora Doutora Maria Cristina Rosamond Pinto > Genética Humana > Rua Amílcar Cabral, 21 – R/C H – 1750-018 – Lisboa
Telefone: 217 581 029. E-mail: genetica_medica@hotmail.com

RESUMO

As síndromes de Prader-Willi e Angelman (AS) são caracterizadas por alterações do desenvolvimento neuro-metabólico causadas pela perda da função e expressão de genes impressos ao nível paterno (PWS) ou materno (AS) do cromossoma 15q11-13. A deleção paterna 15q11-q13 é encontrada em aproximadamente 70% dos doentes com PWS, enquanto que 25% apresentam disomia uniparental materna (UPDm) no cromossoma 15, e, 2 a 5% defeitos relacionados com impressões genómicas aberrantes. Recorrendo a métodos de citogenética clássica e molecular, assim como a estudos de metilação do ADN, os autores tiveram como objectivo correlacionar os conhecimentos clínicos e moleculares nesta síndrome específica. Constatou-se pela análise de fluorescência por hibridização *in situ* (FISH), que todos os doentes estudados possuíam deleção 15q, encontrando-se igualmente alterado o padrão de metilação do ADN, confirmando-se, desta forma, a existência de isodisomia parental. Em conclusão, as alterações estruturais do cromossoma 15 podem modificar a metilação do ADN, com uma tradução significativa do processo da impressão genómica PWS e consequente influência nas manifestações clínicas desta síndrome.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Prader-Willi (PWS); Síndrome de Angelman (AS); Isodisomia Uniparental (UPD); Impressão Genómica; Cromossoma 15q11-q13; Metilação.

SUMMARY

*The Prader-Willi (PWS) and Angelman (AS) syndromes are characterized by neurometabolic development disturbances inherited by the lost of the function and expression of imprinted genes at the paternal (PWS) or maternal (AS) level of the 15q11-13 chromosome. A paternal 15q11-q13 deletion is found in approximately 70% of patients with Prader-Willi syndrome, while 25% have uniparental maternal disomy (mUPD) 15, and the remaining 2% to 5% have defects related to the aberrant genomic imprinting. Accessing the methodology of the cytogenetic and molecular techniques, as well as DNA methylation analysis, the authors aimed to correlate the clinical and scientific knowledge of the PWS entity. The results of the fluorescent *in situ* hybridization (FISH) and DNA methylation tests showed that all the studied patients had a 15q deletion and the abnormal methylation pattern, confirming the parental isodisomy existence. In summary, a 15 chromosome structure disturbance can modify the DNA methylation pattern with an important PWS genomic imprinting translation and a subsequent influence on the clinical manifestation of this syndrome.*

KEY-WORDS

Prader-Willi Syndrome (PWS); Angelman Syndrome (AS); Uniparental Isodisomy (UPD); Genomic Imprinting; Chromosome 15q11-q13; Methylation.

INTRODUÇÃO

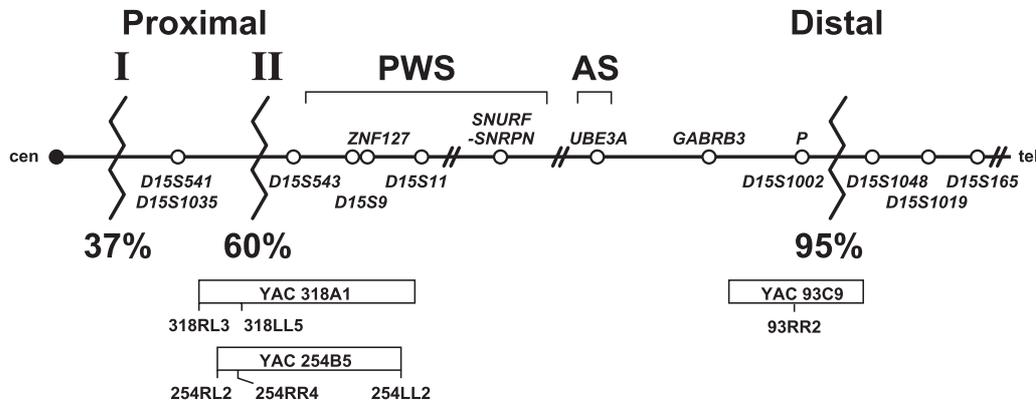
A impressão genómica refere-se à modificação epigenética do ADN nuclear que conduz à expressão diferencial dos alelos maternos e paternos durante o desenvolvimento embrionário^{1,2}. As síndromes de Angelman (AS) e Prader-Willi (PWS) constituem um modelo único para o estudo da impressão genómica^{3,4,5}. As características fenotípicas da PWS incluem hipotonia infantil ligeira, atraso mental, hiperfagia com subsequente obesidade, hipogonadismo, estatura baixa, algum dismorfismo facial e por vezes, alteração do comportamento⁶. Estas entidades (AS e PWS) clinicamente distintas sob ponto de vista neurocomportamental e de desenvolvimento podem ser diferenciadas pela origem parental da subtração ou deleção genética do cromossoma 15 na região do seu braço longo (15q11-q13)⁷. A deleção materna 15q11-q13 conduz à AS, ainda que raras vezes possa existir uma disomia uniparental paterna. A PWS resulta da perda da contribuição parental desta mesma região, quer por deleção paterna ou isodisomia parental materna⁸. A extensão da região subtraída é homogénea em cerca de 70 a 80% dos casos de AS e PWS que demonstram a deleção 15q11-q13. Na AS, cerca de 20-25% dos doentes tem uma hereditariedade biparental da subtração 15q11-q13 e não é possível distinguir estes doentes dos que tem uma isodisomia uniparental (UPD)⁹. Este facto deve-se à presença de mutações na região génica 15q11-q13. Há doentes com uma PWS atípica apresentando algumas ou todas as características fenotípicas da PWS, mas não de uma forma moderada, na medida em que tem uma hereditariedade biparental da região cromossómica 15q11-q13^{10,11,12}. Os doentes com PWS atípica podem ser o resultado de mutações conduzindo à expressão aberrante de um ou mais genes responsáveis por PWS, ou, alternativamente, de mutações não geneticamente ligadas^{13,14}. Sabe-se que a metilação do ADN é característica de uma impressão génica funcional^{15,16}. A microdissecção de clones mapeados a 15q11-q13 tem permitido a detecção de metilações do ADN impresso, específico a um determinado progenitor. A região cromossómica 15q11-q13 é meioticamente instável, com uma grande variedade de rearranjos citogenéticos, incluindo deleções PWS, duplicações invertidas

do cromossoma 15, duplicações raras e até triplicações da região 15q11-q13¹⁷; têm sido ainda descritas inversões e translocações equilibradas ou não equilibradas^{18,19,20,21}. Várias regiões 15q foram implicadas como predisponentes a estes rearranjos cromossómicos, incluindo pontos de clivagem proximais e distais a PWS^{22,23,24}. Está comprovada a existência de cópias de ADN repetitivos na região 15q11-q13. As deleções cromossómicas “de novo” 15q11-q13 implicam recombinações génicas nas unidades repetitivas END (duplicações) homólogas, postulando-se que a transição activa nas células germinais facilita essas mesmas recombinações²⁵. Neste trabalho, os autores descrevem a aplicação da citogenética clássica, molecular e da tecnologia do ADN recombinante, bem como de estudos de metilação para uma melhor definição das correlações clínicas/moleculares neste síndrome de genes contíguos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os doentes estudados, durante um período de quatro anos, pertencentes a três agregados familiares distintos, tinham o fenótipo clínico de PWS, com idades compreendidas entre os sete e os quinze anos, sendo do sexo masculino. Exibiam algumas características dismórficas, tendo sido referenciados ao Centro de Genética, quer por hipogonadismo, quer por excesso ponderal BMI (*Body Mass Index*) ≥ 30 kg/m², com ingestão alimentar compulsiva. A citogenética clássica com recurso ao elevado poder de resolução, revelou em cerca de 50% dos 10 casos estudados, alterações estruturais 15q11-q13 (resultados não apresentados); Para a Fluorescência por Hibridização *in Situ* (FISH), recorreu-se a sondas YAC (*Yeast Artificial Chromosome*), segundo protocolos estabelecidos no Laboratório. Analisaram-se pelo menos 10 metafases para detectar a sonda, tanto no cromossoma normal como nos cromossomas apresentando deleção ou duplicação. As imagens foram obtidas a partir de um microscópio de epi-fluorescência *Olympus* com equipamento *Photometric* CH250 acoplado a um computador *Apple Macintosh*. As imagens foram captadas em separado com filtro DAPI, fluorescina e rodamina. Procedeu-se à detecção das sondas marcadas com biotina bem como com avidina marcada com fluorescina. A detecção das sondas marcadas com digoxigenina

FIGURA 1 – Deleções mais prevalentes no cromossoma 15q11-q13 em doentes com PWS ou AS, evidenciando-se os microclones na proximidade dos pontos de clivagem (linhas em zig-zag). Os círculos referem-se aos genes e marcadores relevantes. A parte subjacente do diagrama mostra a localização dos YACS (Adaptado com autorização de Gottlieb, W – Universidade da Florida, Gainesville).



foi efectuada com anti-digoxigenina marcada com fluorescina ou anti-digoxigenina marcada com rodamina. Os estudos de metilação fizeram-se a partir de ADN isolado dos leucócitos do sangue periférico dos doentes, progenitores e controlos normais, segundo métodos padronizados, aplicados igualmente à hidrólise do ADN, transferência Southern e hibridização das sondas. A presença ou ausência de deleção 15q11-q13 foi determinada pela combinação de estudos de fragmentos de restrição polimórfica e estimativas quantitativas do ADN doseado a partir da densitometria laser. Para a análise da disomia uniparental, recorreu-se a sondas repetitivas mapeadas à região telomérica 15q. A detecção de polimorfismos foi feita com as seguintes endonucleases de restrição: D15S18/BgIII, D15S9/ScaI, D15S11/RsaI, D15S13/TaqI, MspI; D15S12/ScaI, D15S86/AluI. O doseamento dos loci 15q11-q13 fez-se por densitometria laser. As sondas PW (D15S9 e outras) obtiveram-se a partir da microdissecção leucocitária de clones mapeados a 15q11-q13. A metilação do ADN foi analisada por hidrólise de 10 µg de ADN leucocitário com EcoRI ou Hind III, e posteriormente com a endonuclease de restrição HpaII que reconhece as sequências 5'-CCGG-3' não se observando hidrólise nas citosinas metiladas.

RESULTADOS

A análise FISH com o clone YAC (YAC 264 A1) revelou deleção 15q nos doentes estudados (figs. 2 e 3). O sinal de hibridização nas preparações FISH mostrou-se diminuído de uma forma consistente em um dos cromossomas homólogos estudados. Sendo os YAC's relativamente extensos (cerca de 125 kb), os sinais de hibridização nos núcleos em interfase têm propensão a serem difusos, observando-se sinais relativamente discretos (conquanto ofereçam uma triagem mais rápida e possibilitem uma sequência ordenada por FISH multicolor a partir da região centromérica com mapeamento entre duas sondas flanqueadas), daí a razão de se apresentar a FISH aplicada aos cromossomas em metáfase. Os proposita com características fenotípicas PWS resultantes de uma pequena subtração 15q11-q13 definiram deleções para as sondas D15S9 e D15S11 (figs. 2 e 3). Os progenitores maternos evidenciavam também a mesma deleção. A transmissão materna desta deleção para os descendentes estaria na base do quadro clínico PWS. O locus D15S9 que codifica o gene da protease zinco ZNF127 tem o seu padrão de metilação alterado nos doentes PWS. A fig. 4 demonstra o progenitor paterno (lóculo 1) de um dos agregados familiares, com um padrão de metilação normal; o lóculo 2, apresentando igualmente um padrão de

FIGURA 2 – Fluorescência por Hibridização *in situ* (FISH) aplicada a placa metafásica de um dos doentes – A seta a cheio evidencia o cromossoma com deleção 15q11-q13.

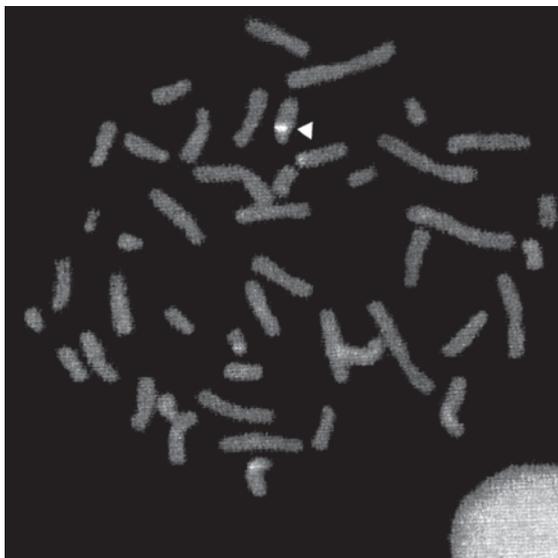


FIGURA 3 – Fluorescência por Hibridização *in situ* (FISH) – Cromossomas PWS em metáfase. A seta não preenchida indica a deleção 15q11-q13; a seta a cheio demonstra a presença do cromossoma 15 normal

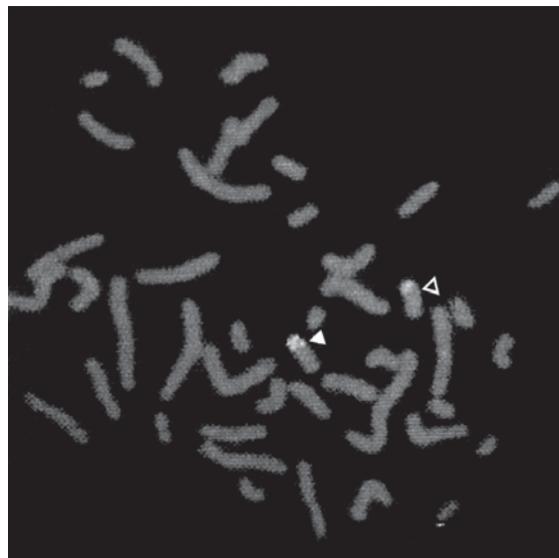
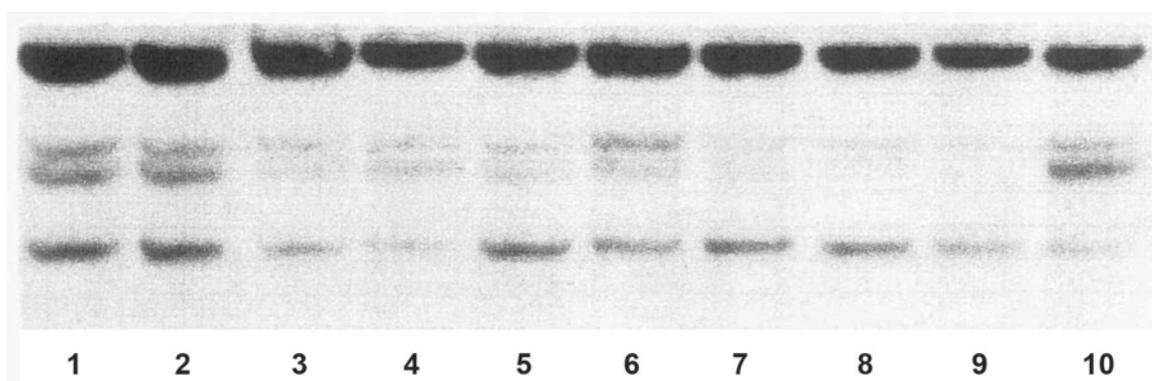


FIGURA 4 – Estado de metilação no *locus* D15S9 (Gene ZNF127) dos doentes com PWS. Lóculo 1 e 2 padrão de metilação normal de um progenitor paterno e materno, respectivamente; nos lóculos 3 a 5 dos seus descendentes, observa-se um padrão de metilação anormal; lóculos 6, 7 e 8, evidenciam metilação anormal tanto no progenitor materno (6), como nos seus filhos (7 e 8); no lóculo 9 (doente PWS) a redução da banda 3,5 kb é compatível com o padrão do progenitor materno (10), traduzindo também uma isodisomia parental. À esquerda encontram-se referenciados os pesos moleculares dos fragmentos de ADN em kilobases.



metilação normal, corresponde ao progenitor materno do mesmo agregado, demonstrando esse mesmo progenitor um fenótipo PWS. No entanto, o ADN do *locus* ZNF127 encontra-se alterado nos seus descendentes afectados (lóculos 3 a 5). No lóculo 6 (progenitor materno de outro agregado), observa-se uma redução da banda 4,3 kb. O fenómeno de impressão génica materna é bem visível nos lóculos 7 e 8, correspondentes aos respectivos descendentes. No lóculo 9, referente a outro doente PWS

é igualmente visível a redução da banda 3,5 kb com um padrão sobreponível ao seu progenitor materno (lóculo 10). Os lóculos 7, 8 e 9 correspondentes a um doente clássico e dois PWS clinicamente atípicos, demonstram uma hereditariedade uniparental ZNF127, traduzindo metilação no respectivo locus. Em resumo, o *locus* D15S9 (gene ZNF127) revelou o padrão de metilação dos doentes estudados, detectando igualmente a impressão da metilação específica do progenitor materno.

DISCUSSÃO

É sabido que as sequências repetitivas homólogas nas regiões proximais e distais, nas quais os doentes PWS demonstram agregados de clivagens, são responsáveis pela subtração ou deleção cromossomática. Está comprovada a existência de cópias de ADN repetitivo na região 15q11-q13. Estes segmentos duplicados do genoma têm sido designados de “duplicções” (END), distinguindo-se dos segmentos repetitivos ao longo do genoma humano. As deleções cromossomáticas 15q11-q13 “de novo” duplicam recombinações génicas nas unidades repetitivas END homólogas, postulando-se que a transcrição activa nas células germinais facilita essas mesmas recombinações. Efectivamente, as sequências repetitivas END derivam numa perspectiva evolutiva a partir da duplicação genómica de genes ancestrais únicos localizados distalmente ao ponto de clivagem PWS/AS^{25,26}. As sequências repetitivas END são activas sob o ponto de vista da transcrição, e, desta forma, directamente implicadas no não alinhamento das cromátides do cromossoma 15 durante a meiose. Tal facto permite uma recombinação homóloga entre as unidades repetitivas END proximais e distais que geram as deleções mais frequentes na PWS. Da mesma forma, idêntica situação está associada a algumas duplicações. Finalmente, tendo sido observadas deleções 15q11-q13 tanto intra como inter-cromossomáticas, uma extensa ansa cromatínica de cerca de 4 mb (megabases) seria, desta forma, responsável pela inserção das sequências repetitivas END nos fenómenos intra-cromossómicos (intra-meióticos)²⁷. Os genes responsáveis pelos fenótipos AS e PWS estão mapeados a *loci* distintos. Os estudos efectuados confirmam que as alterações estruturais do cromossoma 15 podem afectar a metilação do ADN ao longo de *loci* numa extensão de várias megabases. A modificação na impressão da metilação do ADN em *loci* distantes dos rearranjos cromossómicos dos doentes PWS investigados sugere mecanismos semelhantes aos efeitos posicionais da *drosophila*, regulação génica defeituosa nas translocações em vários cancros humanos, alastramento da inactivação génica em translocações autossómicas e translocações sexuais²⁸. As alterações características do cromossoma 15 nos doentes PWS podem levar a uma rotura

do local de conformação cromatínica que pelo seu lado, poderá alterar “de novo” ou manter a metilação do ADN em *loci* distantes da alteração cromossomática em causa. As modificações na metilação parecem ocorrer em *loci* com um padrão parental específico. É curioso notar que nos casos apresentados, o fenómeno de impressão génica é atribuível ao progenitor materno ao contrário da disomia uniparental paterna, descrita mais frequentemente no PWS. Geneticamente, a alteração do padrão da metilação normal dos proposita é significativo e reprodutível, embora no primeiro agregado familiar estudado, o progenitor materno tenha um padrão de metilação normal, sugerindo a existência de outros genes próximos da região delecionada, que, não se encontrando impressos, necessitem de uma expressão bialélica²⁹. O processo de impressão génica poderá ser melhor clarificado a partir de outros doentes com fenótipos ou manifestações clínicas distintas das descritas neste estudo. A impressão do ADN metilado parental encontra-se também alterado noutros *loci* que não os estudados e em descendências com deleções não detectáveis ou não evidenciando disomia uniparental¹⁵. Em conclusão o resultado da deleção materna 15q11-q13 nestes doentes difere da PWS típica com deleção cromossómica paterna, implicando uma inactivação parcial estocástica de genes importantes para esta síndrome¹².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicholls RD, Rinchik EM and Driscoll DJ. Genomic imprinting in mouse and man. In Seminars Developmental Biology, MA. Surani and W Reik, Ends 1992; 3: 139-152.
2. Albrecht U, Sutcliffe JS, Cattanauch BM, Beechey CV, Armstrong D, Eichele G, Beaudet AL. Imprinted expression of the murine Angelman syndrome gene, Ube3a, in hippocampal and Purkinje neurons. Nature Genet 1996; 17: 75-78.
3. Buiting K, Saitoh S, Gross S, Dittrich B, Schwartz S, Nicholls RD, Horsthemke B. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. Nature Genet 1995; 9: 345-400.
4. Buiting K, Gross S, Lich C, Gillissen-Kaesbach G, el-Maarri O, Horsthemke B. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of

- 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003; 72(3): 571-7. Epub 2003 Jan 23.
5. Rapkins RW, Hore T, Smithwick M, Ager E, Pask AJ, Renfree MB, Kohn M, Hameister H, Nicholls RD, Deakin JE, Graves JA. Recent assembly of an imprinted domain from non-imprinted components. *PLoS Genet* 2006; 2(10): e182.
 6. Bittel DC, Kibiriyeva N, Butler MG. Expression of 4 genes between chromosome 15 breakpoints 1 and 2 and behavioral outcomes in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2006; 118(4): e1276-83. Epub Sep 18.
 7. Horsthemke B, Buiting K. Imprinting defects on human chromosome 15. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113(1-4): 292-9. Review.
 8. Wang YM, Chuang L, Wang BT, Kuo PL. Maternal uniparental disomy in a patient with Prader-Willi syndrome with an additional small inv dup (15) chromosome. *J Formos Med Assoc* 2004; 103(12): 943-7.
 9. Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. Changing rates of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome in the UK. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(1): 127-30. Epub 2006 Sep 6.
 10. Procter M, Chou LS, Tang W, Jama M, Mao R. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by methylation-specific melting analysis and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Chem* 2006; 52(7): 1276-83. Epub 2006 May.
 11. Bärbel Dittrich, Karin Buiting, Bernd Korn, Sarah Rickard, Jessica Buxton, Shinji Saitoh, Robert D. Nicholls, Annemarie Poustka, Andreas Winterpacht, Bernhard Zabel, Bernhard Horsthemke. Imprint switching on human chromosome 15 may involve alternative transcripts of the SNRPN gene. *Nature Genetics* 1996; 14: 163-170.
 12. Maina EN, Webb T, Soni S, Whittington J, Boer H, Clarke D, Holland A. Analysis of candidate imprinted genes in PWS subjects with atypical genetics: a possible inactivating mutation in the SNURF/SNRPN minimal promoter. *J Hum Genet* 2007; 30.
 13. Kantor B, Shemer R, Razin A. The Prader-Willi/Angelman imprinted domain and its control center. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113(1-4): 300-5.
 14. Buiting K, Gross S, Lich C, Gillissen-Kaesbach G, el-Maari O, Horsthemke B. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003; 72(3): 571-7. Epub 2003 Jan 23.
 15. Camprubi C, Coll MD, Villatoro S, Gabau E, Kamli A, Martinez MJ, Poyatos D, Guitart M. Imprinting center analysis in Prader-Willi and Angelman syndrome patients with typical and atypical phenotypes. *Eur J Med Genet* 2007; 50(1): 11-20. Epub 2006 Oct 10.
 16. Jaenisch R. DNA methylation and imprinting: why bother? *Trends in Genetics* 1997; 13(8): 323-329.
 17. Robinson WP, Dutly F, Nicholls RD, Bernasconi F, Penaherrera M, Michaelis RC, Abeliovich D, Schinzel AA. The mechanisms involved in formation of deletions and duplications of 15q11-q13. *J Med Genet* 1998; 35(2): 130-6.
 18. Calounova G, Novotna D, Simandlova M, Havlovicova M, Zumrova A, Kocarek E, Sedlacek Z. Prader-Willi syndrome due to uniparental disomy in a patient with a balanced chromosomal translocation. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27(5): 579-85.
 19. Mignon-Ravix C, Depetris D, Luciani JJ, Cuoco C, Krajewska-Walasek M, Missirian C, Collignon P, Delobel B, Croquette MF, Moncla A, Kroisel PM, Mattei MG. Recurrent rearrangements in the proximal 15q11-q14 region: a new breakpoint cluster specific to unbalanced translocations. *Eur J Hum Genet* 2007; 31.
 20. Varela MC, Lopes GM, Koiffmann CP. Prader-Willi syndrome with an unusually large 15q deletion due to an unbalanced translocation t(4;15). *Ann Genet* 2004; 47(3): 267-73. Review.
 21. Schule B, Albalwi M, Northrop E, Francis DI, Rowell M, Slater HR, Gardner RJ, Francke U. Molecular breakpoint cloning and gene expression studies of a novel translocation t(4;15)(q27;q11.2) associated with Prader-Willi syndrome. *BMC Med Genet* 2005; 6(6): 18.
 22. Amos-Landgraf JM, Ji Y, Gottlieb W, Depinet T, Wandstrat AE, Cassidy SB, Driscoll DJ, Rogan PK, Schwartz S and Nicholls RD. Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints. *Am J Hum Genet* 1999; 65(2): 370-386.
 23. Bittel DC, Kibiriyeva N, Sell SM, Strong TV, Butler MG. Whole genome microarray analysis of gene expression in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 18.
 24. Wang NJ, Liu D, Parokony AS, Schanen NC. High-resolution molecular characterization of 15q11-q13 rearrangements by array comparative genomic hybridization (array CGH) with detection of gene dosage. *Am J Hum Genet* 2004; 75(2): 267-81. Epub 2004 Jun 11.

25. Klein OD, Cotter PD, Albertson DG, Pinkel D, Tidymann WE, Moore MW, Rauen KA. Prader-Willi syndrome resulting from an unbalanced translocation: characterization by array comparative genomic hybridization. *Clin Genet* 2004; 65(6): 477-82.
26. Ji Y, Walkowicz MJ, Buiting K, Johnson DK, Tarvin RE, Rinchik EM, Horsthemke B, Stubbs L, Nicholls RD. The ancestral gene for transcribed, low-copy repeats in the Prader-Willi/Angelman region encodes a large protein implicated in protein trafficking, which is deficient in mice with neuromuscular and spermiogenic abnormalities. *Hum Mol Genet* 1999; 8(3): 533-42.
27. Huang B, Crolla JA, Christian SL, Wolf-Ledbetter ME, Macha ME, Papenhausen PN, Ledbetter DH. Refined molecular characterization of the breakpoints in small inv dup(15) chromosomes. *Hum Genet* 1997; 99(1): 11-7.
28. Tartof RD and Bremer M. In Monk and Surami, A (eds) *Development. The company of Biologists* Ltda, Cambridge 1990; pp 35-45.
29. Ninomiya S, Yokoyama Y, Kawakami M, Une T, Maruyama H, Morishima T. Unique maternal deletion of 15q in a patient with some symptoms of Prader-Willi syndrome. *Pediatr Int* 2005; 47(5): 541-5.

Resistência às Hormonas Tiroideias

Jacinta Santos¹, Isabel Paiva², Manuela Carvalheiro³

¹Interna Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra

²Assistente Graduada de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra

³Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Dr^a Jacinta Santos › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra

E-mail: endocdiab@huc.min-saude.pt

RESUMO

A Resistência às Hormonas Tiroideias (RHT) é uma patologia rara, de transmissão autossómica dominante, resultante de mutações do gene do receptor beta das hormonas tiroideias. As mutações ocorrem em domínios restritos da região carboxi-terminal, estando descritas várias dezenas. As manifestações clínicas são variáveis para a mesma mutação e em cada doente ao longo da evolução, parecendo existir pouca correlação entre o genótipo e o fenótipo. A hipótese de diagnóstico de RHT deve ser considerada perante doentes que se apresentem com níveis elevados das hormonas tiroideias e TSH não suprimida. O diagnóstico diferencial com o adenoma hipofisário secretor de TSH implica o estudo imagiológico da hipófise através de Ressonância Magnética e o doseamento das hormonas tiroideias e subunidade alfa sob estimulação com TRH.

PALAVRAS-CHAVE

Hormonas tiroideias; Resistência hormonal; Mutação genética; Autossómica dominante; Adenoma hipofisário.

SUMMARY

Resistance to thyroid hormones is a rare disease, with an autosomal dominant transmission, derived from associated with mutations in thyroid hormone beta-receptor. Mutations occur in restricted domains of the carboxy-terminal region, with several different mutations reported. Clinical manifestations are variable for the same mutation, and in each patient, during the evolution, with a poor genotype-phenotype correlation. Diagnosis should be considered when patient presents with elevated levels of thyroid hormones coexisting with non-suppressed TSH. Differential diagnosis with pituitary adenoma implies imagiologic study of the pituitary gland through Magnetic Resonance and dosing of thyroid hormones and alpha subunit under stimulation with TRH.

KEY-WORDS

Thyroid hormones; Hormone resistance; Genetic mutation; Autosomic dominant; Pituitary adenoma.

MECANISMO DE ACÇÃO DAS HORMONAS TIROIDEIAS

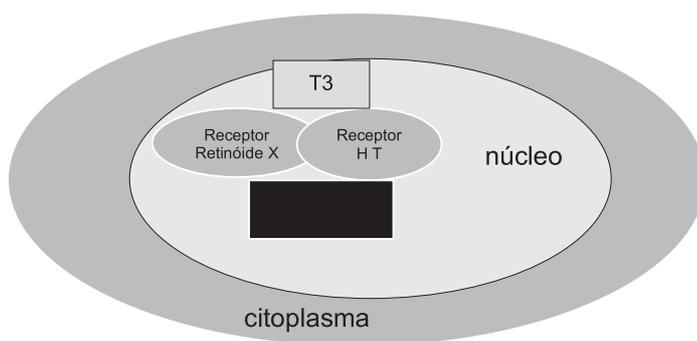
As hormonas tiroideias, T3 e T4, circulam no plasma fundamentalmente ligadas a proteínas de transporte, em equilíbrio com a sua fracção livre. A fracção livre atravessa a membrana celular, penetrando nas células por difusão pas-

siva, ou através de transportadores específicos. No interior das células, por acção da enzima 5'-desiodinase, a T4 é convertida em T3, que atravessa o citoplasma em direcção ao núcleo, acabando por se ligar a receptores nucleares específicos¹.

Os receptores das hormonas tiroideias têm funções primordiais, actuando como regulado-

res da transcrição genética, podendo estimular ou inibir a expressão de genes alvo. Estes receptores têm capacidade de ligação a fragmentos de DNA, designados por “elementos de resposta às hormonas tiroideias”. Esta ligação pode ocorrer quando o receptor se encontra sob a forma de monómero, isto é, isoladamente, ou quando este se encontra associado a outros receptores, nomeadamente o receptor retinóide X, formando dímeros. Esta capacidade permite criar diferentes configurações do receptor e aumentar a sua afinidade pelo DNA. A transcrição genética é modulada pela interacção dos receptores com co-activadores e co-repressores, moléculas que estimulam ou inibem a actividade transcricional, respectivamente^{1,2,3}.

FIGURA 1 – Modo de acção das hormonas tiroideias (adaptado de JL Jameson).



Na ausência de hormonas tiroideias, o seu receptor reprime a transcrição genética, de modo proporcional à quantidade de receptores existentes (situação designada por silêncio transcricional). Após a adição de hormonas tiroideias e ligação destas, verifica-se uma alteração conformacional do receptor, dissociando-se os co-repressores. Como efeito adicional, são recrutados os co-activadores, moléculas com actividade enzimática oposta à dos co-repressores, conseqüentemente com indução da transcrição genética.

Estão identificadas duas isoformas dos receptores das hormonas tiroideias, RT alfa e RT beta, codificadas por genes localizados nos cromossomas 17 e 3, respectivamente.

O gene RT alfa pode exprimir-se sob duas formas, alfa 1 e alfa 2, cujas diferenças se localizam apenas na região carboxi-terminal. O receptor alfa 1 é detectado precocemente na

embriogénese, verificando-se distribuição generalizada nos diversos tecidos. Este tem uma acção fundamental no controlo da frequência cardíaca. O receptor alfa 2 não tem capacidade de ligação hormonal, colocando-se a hipótese de poder funcionar como inibidor endógeno da actividade do receptor das hormonas tiroideias².

No caso do receptor beta, também existem dois subtipos, beta 1 e beta 2, diferindo apenas na extensão e composição da região amina-terminal (o receptor beta 2 tem maior número de aminoácidos). O primeiro tem uma distribuição tecidual generalizada, estando descritos casos de mutação deste gene em doentes com surdez e malformações da retina. Contrariamente, o receptor beta 2 detecta-se predominantemente na hipófise, hipotálamo, retina e ouvido interno^{2,3}. É fundamental na regulação da secreção da TSH pelas hormonas tiroideias. Possui uma capacidade de resposta mais precoce e significativa à T3, o que condiciona maior inibição da síntese de TSH, comparativamente ao receptor beta 1^{2,3}.

NOTA HISTÓRICA

A Resistência às Hormonas Tiroideias foi descrita inicialmente por Refetoff, em 1967⁴, em dois irmãos que se apresentavam clinicamente com baixa estatura, face dismórfica, surdez e atraso da maturação óssea. O estudo hormonal efectuado revelou elevação das hormonas tiroideias circulantes, embora os doentes não manifestassem sinais ou sintomas de hipertiroidismo^{1,2,4}.

EPIDEMIOLOGIA DA RHT

A RHT é uma síndrome rara, na qual se verifica diminuição da resposta dos tecidos à acção das hormonas tiroideias². Os dados epidemiológicos apontam para uma incidência de um caso em cada 50.000 nados vivos, existindo mais de seiscentos casos descritos. Contrariamente à maioria das patologias que envolvem a glândula tiróide, nas quais há maior incidência no sexo feminino, neste caso não se verificam diferenças significativas entre sexos².

FISIOPATOLOGIA

A génese da síndrome situa-se na existência de mutações no gene do receptor beta das hormonas tiroideias, localizadas em três domínios restritos da região carboxi-terminal. A transmissão é genética, autossómica dominante^{2,3,5,6}. No entanto, cerca de 10% dos casos são esporádicos, devido a mutações de novo. Foram já identificadas cerca de cento e dez diferentes mutações (deleções, inserções, mutações pontuais,...), habitualmente com substituição de um único nucleótido, resultando na troca de apenas um aminoácido⁷.

As mutações do receptor podem acarretar dois tipos de consequências. Na maior parte dos casos, perde-se a capacidade de ligação da T3 ao seu receptor, resultando em inactividade. Em algumas situações menos frequentes, a ligação hormonal está preservada, ocorrendo interferências nos mecanismos fisiológicos decorrentes da ligação, nomeadamente alteração da interacção com os co-repressores e co-activadores².

Há a salientar a importância do efeito dominante negativo, um mecanismo através do qual os receptores beta mutados, para além de perderem a sua própria actividade, adquirem capacidade de inibição da actividade dos receptores não afectados pela mutação^{2,3}. No entanto, os receptores mutados não perdem totalmente as suas propriedades, pois mantêm a capacidade de associação a outros receptores (dimerização), de ligação às moléculas de DNA e de interacção com os co-repressores².

CLASSIFICAÇÃO

Historicamente, foram considerados dois quadros: resistência generalizada e resistência hipofisária às hormonas tiroideias.

No primeiro caso, o quadro era caracterizado por uma falência global da capacidade de resposta a níveis elevados de hormonas tiroideias, com perda do mecanismo de inibição da secreção da TSH em resposta aos níveis de T3. Deste modo, clinicamente, os doentes manifestariam sinais e sintomas de hipotiroidismo ou, em alguns casos, manter-se-iam em eutiroidismo.

Contrariamente, na resistência hipofisária

haveria sintomatologia de hipertiroidismo, devido à manutenção da resposta dos tecidos periféricos às hormonas tiroideias^{2,3,6,8,9}.

No entanto, esta classificação caiu em desuso devido à verificação da existência de variações temporais na sintomatologia, motivadas pela variabilidade no nível de resistência hormonal. Além disso, não existem critérios objectivos que permitam distinguir as duas situações, pois não há diferenças significativas no que diz respeito à idade do diagnóstico, sexo ou níveis hormonais. Estudos genéticos documentaram que as mesmas mutações nos receptores beta podem estar associadas a ambos os diagnósticos clínicos.

A grande variabilidade temporal poderá ser justificada pelos seguintes factores⁹:

- expressão tecidual variável das isoformas dos receptores alfa e beta;
- variabilidade na proporção dos receptores mutados relativamente aos receptores normais;
- efeito dominante negativo relacionado com a interacção com co-repressores e co-activadores;
- distribuição tecidual não uniforme de proteínas auxiliares dos receptores das hormonas tiroideias, nomeadamente o receptor retinóide X;
- diferente expressão de co-repressores e co-activadores nos tecidos;
- diferenças na ingestão de iodo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Trata-se de uma patologia extremamente variável do ponto de vista clínico, verificando-se reduzida correlação entre o genótipo e o fenótipo, o que resulta dos diversos graus de resistência hormonal que afectam cada doente e das diferenças de sensibilidade entre os vários tecidos num dado indivíduo, que podem ainda ser variáveis ao longo do tempo. Assim, num determinado momento um doente pode ter sintomatologia de hipertiroidismo, e pouco tempo depois hipotiroidismo, e vice-versa^{2,3}.

Quando o estado de resistência hormonal é diagnosticado, os doentes podem-se encontrar perfeitamente assintomáticos, ou apresentarem sinais e sintomas inespecíficos, tratando-se frequentemente de um achado laboratorial.

Uma das características clínicas mais comuns nesta patologia é o bócio (simples ou nodular), detectável em cerca de 95% dos casos². A baixa estatura (motivada por atrasos de crescimento), assim como o baixo índice de massa corporal, a existência de osteoporose, a diminuição da acuidade auditiva (por defeitos na condução, disfunção coclear e infecções otorrinolaringológicas de repetição) e as manifestações cardiovasculares (taquicardia, arritmias, e sintomatologia de insuficiência cardíaca) fazem parte do aspecto somático com que alguns destes doentes se apresentam.

Quanto às manifestações de envolvimento do sistema nervoso central, surgem desde a infância, manifestando sobretudo distúrbios comportamentais (hiperactividade e défice de atenção) e QI baixo^{2,3,8,9}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A hipótese de RHT deve ser considerada quando se verificar a coexistência de níveis elevados de hormonas tiroideias livres com TSH não suprimida. Excluindo a possibilidade de erro laboratorial e de outras situações patológicas, nomeadamente o efeito de fármacos como a amiodarona, o principal diagnóstico diferencial a considerar é o tireotrofinoma^{2,3,6,9}. Esta entidade apresenta como particularidade um excesso de produção da TSH (e de cada uma das suas subunidades individualmente) e simultaneamente das hormonas tiroideias, devido à autonomia funcionante das células adenomatosas. Há a referir que este tipo de adenoma é uma raridade, pois constitui menos de 1% dos tumores hipofisários secretores⁸. A inespecificidade das manifestações clínicas faz com que sejam habitualmente diagnosticados tardiamente, sendo os sintomas decorrentes do aparecimento da lesão ocupando espaço: cefaleias, alterações dos campos visuais e défices de hormonas hipofisárias⁸.

O diagnóstico diferencial entre estas duas patologias é complexo, dado não haver diferenças significativas em termos de apresentação clínica (sexo, idade, sintomatologia) ou do estudo laboratorial (concentração de TSH e hormonas tiroideias). Apenas o recurso ao

doseamento da subunidade alfa e sua relação com a TSH (sob estimulação com TRH), e o estudo imagiológico hipofisário (através da ressonância magnética), são susceptíveis de o permitir^{1,6,7,8,9}.

Através da estimulação com TRH é possível avaliar a resposta das células produtoras de TSH, avaliando quer o aumento da TSH “completa”, quer a existência de defeitos na sua formação traduzidos pelo aumento da proporção da subunidade alfa. No caso da resistência às hormonas tiroideias, a TSH segregada é normal, embora excessiva. É considerado significativo um aumento de pelo menos seis vezes do valor de base em resposta à TRH, mantendo-se uma relação entre a subunidade alfa e a TSH inferior à unidade.

Se estivermos perante um adenoma, a secreção será mais “autónoma”, não respondendo tanto ao estímulo da TRH. A probabilidade de produção de hormona mal formada, com excesso de libertação das suas subunidades é ainda grande, embora após estimulação o aumento da TSH seja inferior ao dobro do valor basal, e a proporção de subunidade alfa para a hormona total superior à unidade.

No que refere ao estudo imagiológico, a existência de um adenoma, particularmente se se tratar de um macroadenoma, em conjunto com os resultados laboratoriais, torna muito provável o diagnóstico de tireotrofinoma. Já a ausência de imagem não exclui de modo taxativo a sua existência^{6,8}.

Acresce ainda que o síndrome de RHT pode cursar com a existência de adenoma hipofisário – quer de um incidentaloma não funcionante (calcula-se que exista em cerca de 10% da população normal) quer de um adenoma que surja no decurso da evolução^{6,8}.

O quadro seguinte procura exemplificar os principais elementos para o diagnóstico diferencial entre as duas entidades.

TABELA 1 – Diagnóstico diferencial entre adenoma hipofisário secretor de TSH e resistência às hormonas tiroideias

	Adenoma hipofisário secretor de TSH	Resistência às hormonas tiroideias
Relação subunidade α / TSH	> 1	< 1
Doseamento da TSH sob estimulação com TRH	Elevação inferior a duas vezes o valor inicial de TSH	Elevação superior a seis vezes o valor inicial de TSH a
RM hipofisária	Imagem sugestiva de Adenoma	Sem alterações hipofisárias

TERAPÊUTICA

Até ao momento não tem sido possível intervir na disfunção do receptor das hormonas tiroideias, pelo que todas as abordagens terapêuticas tentadas têm sido dirigidas aos sintomas apresentados.

1. DOENTES CLINICAMENTE EM EUTIROIDISMO

Um número considerável de portadores da síndrome apresenta-se em eutiroidia. Esta situação acontece sempre que os níveis de hormonas tiroideias circulantes se elevem o suficiente para permitir a compensação da resistência periférica. Este estímulo excessivo, mantido longamente sobre a tiróide, traduz-se frequentemente pela existência de bócio.

Toda e qualquer estratégia no sentido reduzir a função tiroideia (ablação ou fármacos anti-tiroideus) estão contra-indicadas, pois iriam desencadear uma situação de hipotiroidismo sistémico. Conclui-se assim que, desde que o estado funcional dos tecidos seja eumetabólico, não há necessidade de intervenção terapêutica^{2,3,9}.

2. DOENTES CLINICAMENTE EM HIPO-TIROIDISMO

O diagnóstico da insuficiência periférica de hormona tiroideia é feito a partir de dados de avaliação clínica: nas crianças, pela verificação de atraso de crescimento ou pela existência do síndrome de hiperactividade e défice de atenção (ADHD); nos adultos pela existência de hipercolesterolemia associada a outros sinais sugestivos de hipotiroidismo.

A incapacidade de produção hormonal tiroideia ultrapassar a resistência dos tecidos, faz com que sejam necessários suplementos exógenos em doses elevadas.

A avaliação da eficácia da terapêutica é também aferida pela regressão da sintomatologia apresentada, pois não é possível valorizar os níveis absolutos nem da TSH, nem das hormonas tiroideias circulantes^{2,3,9,10,11}.

3. DOENTES CLINICAMENTE EM HIPERTIROIDISMO

A possibilidade de variações na sensibilidade dos receptores ao longo do tempo, e o facto dos diferentes tecidos poderem exprimir graus

de resistência variáveis, faz com que se possam verificar sintomas de hipertiroidismo episódicos e parcelares. Nestes casos, o objectivo seria conseguir a redução da TSH e, conseqüentemente das hormonas tiroideias circulantes, de modo suficiente para reduzir os referidos sintomas, mas não induzindo défices de estimulação nos tecidos mais resistentes.

O ácido tri-iodotiroacético (TRIAc) é um análogo das hormonas tiroideias caracterizado por maior afinidade pelo receptor β do que a tri-iodotironina. Esta maior eficácia de ligação aos receptores, torna possível a activação daqueles que mantenham alguma capacidade funcional, permitindo o restabelecimento parcial da inibição da secreção de TSH. Dado que este composto não actua nos receptores alfa, não tem efeitos a nível cardiovascular, não havendo assim o risco de potenciar disfunções cardíacas^{2,3,9,12}.

Diversos fármacos, tais como os corticosteroídes, os agentes dopaminérgicos, os análogos da somatostatina e a L-T3, têm sido utilizados, embora geralmente com pouca eficácia⁹.

A dextro-tiroxina tem também alguma capacidade de ligação aos receptores das hormonas tiroideias, portanto com alguma eficácia na supressão da secreção de TSH, conduzindo à diminuição dos níveis de hormonas circulantes e restauração do estado eutiroidiu^{2,9}.

Por último, há a referir os beta bloqueantes cardioselectivos como terapêutica sintomática, indicados em doentes com manifestações do sistema nervoso simpático, nomeadamente taquicardia.

EVOLUÇÃO

A descrição do primeiro caso de Síndrome de RHT foi feita por Refetoff em 1967. Só após as condições laboratoriais se terem tornado suficientemente sofisticadas é que a identificação destes doentes foi possível. O facto da descrição e identificação destas situações ser recente, faz com que o conhecimento da sua evolução seja reduzido; no entanto, algumas ilações começam a ser tiradas, quer a partir dos doentes diagnosticados em idades mais tardias, quer pelo seguimento dos que têm diagnósticos mais recentes.

Por outro lado, a multiplicidade de mutações descritas envolvendo o receptor beta das

hormonas tiroideias, deixa também a hipótese da existência de diferentes evoluções dependendo do tipo de mutação em causa^{2,3,9}.

Na maior parte dos casos identificados e descritos, os indivíduos afectados ou são assintomáticos ou evidenciam um bócio sem sinais clínicos de disfunção. Nestes, a evolução é seguramente benigna, dependendo unicamente da hipertrofia tiroideia e das atitudes terapêuticas que sejam eventualmente instituídas.

Nos casos que cursam com sinais e sintomas de disfunção tiroideia, a avaliação da situação clínica, da sua evolução e dos resultados de eventuais terapêuticas é difícil, agravada ainda pela possibilidade de flutuações espontâneas nos níveis de resistência dos tecidos.

Aguardam-se publicações de casuísticas mais extensas e de casos clínicos de mais longo seguimento, para um correcto conhecimento da evolução destes casos.

CONCLUSÕES

Trata-se de uma patologia que se manifesta clinicamente de modo heterogéneo, com uma história natural também bastante variável, resultando frequentemente de achados laboratoriais no decurso de estudos da função tiroideia. Não havendo terapêutica específica, recorre-se aos fármacos disponíveis para o tratamento de outras entidades, revelando-se estes pouco eficazes na normalização dos níveis de TSH e na obtenção de eutiroidismo.

Como estamos perante uma patologia de transmissão genética, o seu diagnóstico implica a pesquisa de alterações clínicas e laboratoriais nos familiares do doente, com o objectivo de diagnosticar e intervir precocemente nesses indivíduos.

É fundamental continuar a investigação, com o objectivo de compreender melhor a sua etiopatogenia e procurar alcançar estratégias terapêuticas mais eficazes.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenspan FS and Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology; 7: pp 216-243.
2. Jameson JL. Thyroid hormone receptor defects – Hormone action: basic and clinical aspects, pp 161-176.
3. Chatterjee VKK, Clifton-Bligh RJ and Gurnell M. Thyroid hormone resistance. Contemporary Endocrinology: Hormone resistance syndromes; 7: 145-161.
4. Refetoff S, DeWind L & DeGroot L. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyse, goiter and abnormally high PBI; possible target organ refractoriness to thyroid hormone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1967; 27: 279-294.
5. Wan W, Farbound B, Privalsky L. Pituitary resistance to thyroid hormone syndrome is associated with T3 receptor mutants that selectively impair beta 2 isoform function. Molecular Endocrinology 2005; 19(6): 1529-42.
6. Safer J D, Colan S D, Fraser L M, Wondisford F E. A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. Thyroid; 2001; 11 (3): 281-91.
7. Beck-Peccoz P, Persani I, et al. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic – pituitary – thyroid axis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; 20(4): 529-546.
8. Florkowski CM, Brownlie BE, et al. Thyroid hormone resistance: the role of mutational analysis. Intern Med J 2006; 36(11): 738-41.
9. Beck-Peccoz P, Mannavola D, Persani L. Syndromes of hormone resistance. Ann Endocrinol (Paris). 2005; 66(3): 264-269.
10. Tran HA. Difficulties in diagnosing and managing coexisting pituitary primary hypothyroidism and resistance to thyroid hormone. Endocr Pract 2006; 12 (3): 288-293.
11. Dundar B, Bober E, Buyukgebiz . Successful therapy with L-T4 in a 5 year-old boy with generalized thyroid hormone resistance. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16: 1051-6
12. Radetti G, Persani L, Molinaro G, Mannavola D, Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. Thyroid 1997; 7: 775-8.

13. Abel ED, Boers ME, Pazos-Moura C, et al. Divergent roles of thyroid hormone receptor beta isoforms in the endocrine axis and auditory system. *J Clin Invest* 1999; 104(3): 291-300.
14. Lily Ng, Rusch A, et al. Suppression of the deafness and thyroid dysfunction in *Thrb* – null mice by an independent mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(23): 2701-8.
15. Noriela S, Nor Azmi K, Khalid BA. Pituitary thyroid resistance syndrome. *Med J Malaysia* 2005; 60(5): 642-643.
16. McDermott JH, Agha A, McMahon M, et al. A case of resistance to thyroid hormone without mutation in the thyroid hormone receptor beta. *Ir J Med Sci* 2005; 174 (4): 60-64.
17. Ng L, Forrest D, Haugen BR, et al. N-terminal variants of thyroid hormone receptor beta: differential function and potential contribution to syndrome of resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinology* 1995; 9(9): 1202-13.
18. Clifton-Bligh RJ, de Zegher F, Wagner RL, et al. A novel TR beta mutation (R438H) in resistance to thyroid hormone syndrome predominantly impairs corepressor release and negative transcriptional regulation. *Molecular Endocrinology* 1998; 12(5): 609-621.

Incidentalomas das Paratiróides

Marta Alves¹, Celestino Neves², José Luís Medina³

¹Interna Complementar de Endocrinologia do Hospital de S. João

²Assistente de Endocrinologia do Hospital de S. João › Estudante de Doutoramento › Docente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João › Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dr^a Marta Alves › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de S. João › E-mail: marta_de@portugalmail.pt

RESUMO

A descoberta incidental de paratiróides aumentadas (adenomas, hiperplasia ou quistos) é relativamente rara. Ocorre sobretudo no decurso de cirurgia tiroideia ou durante a execução de ecografias cervicais para avaliação de patologia tiroideia. Várias séries cirúrgicas apontam para uma prevalência entre 0,2 e 1,5%. Os incidentalomas das paratiróides podem ser funcionantes ou não funcionantes; porém, quando funcionantes, não se manifestam clinicamente ou ocorrem com sintomatologia inespecífica, muitas vezes desvalorizada. As lesões funcionantes corresponderão a situações de hiperparatireoidismo assintomático. A inexistência de estudos suficientes faz com que o significado clínico e a evolução destas lesões sejam mal conhecidos.

No decurso de cirurgia cervical, a descoberta incidental de uma paratiróide aumentada, e, por isso, presumivelmente patológica, deve levar à sua excisão. Perante o achado imagiológico é fundamental determinar a funcionalidade do incidentaloma. As recomendações da Conferência de Consenso do *National Institute of Health* podem ser usadas para determinar a necessidade de remoção cirúrgica. A vigilância analítica e imagiológica é essencial para os doentes que não são submetidos a cirurgia.

PALAVRAS-CHAVE

Incidentalomas; Paratiróides.

SUMMARY

The incidental discovery of enlarged parathyroid glands (adenoma, hyperplasia, cysts) is rare. It usually occurs during thyroid surgery or cervical ultrasonography performed to evaluate thyroid disease. Different authors suggest a prevalence between 0.2 and 1.5%. Parathyroid incidentaloma may be functioning or not. However, when there is hyperfunction they do not clinically express themselves or occur with unspecific symptomatology that is many times devalued. Functioning incidentaloma refer to cases of asymptomatic primary hyperparathyroidism. The few cases reported do not provide enough knowledge about clinical significance and evolution of these lesions.

The incidentally discovered enlarged parathyroid gland, during neck surgery is presumed to be pathologic and thus should be resected. The imaging discovery of an enlarged gland implies the determination of its function. The need for surgery can be assessed using the recommendations of the Consensus Conference of National Institute of Health. Follow-up is needed for those who do not meet any surgery criteria.

KEY-WORDS

Incidentaloma; Parathyroid gland.

INTRODUÇÃO

As paratiróides são glândulas que produzem paratormona (PTH), uma hormona implicada na regulação da homeostasia do cálcio, através

da sua acção, bem conhecida, a nível ósseo, renal e, por intermédio do calcitriol, a nível intestinal.

As glândulas paratiróides foram pela primeira vez identificadas no rinoceronte in-

diano, em 1849, por Sir Richard Owen, no zoo de Londres¹. Curiosamente, foi o último órgão macroscopicamente visível a ser encontrado em mamíferos. No ser humano, apenas 3 décadas depois, em 1880, foram observadas por Ivor Sandstrom, um estudante de medicina sueco¹.

Embriologicamente, as glândulas superiores derivam da 4ª bolsa branquial e tendem a migrar inferior e posteriormente no pescoço. A maioria localiza-se na porção dorsal média ou superior da tiróide. As glândulas paratiróides inferiores derivam, juntamente com o timo, da 3ª bolsa branquial e, geralmente, migram inferior e anteriormente. Grande parte é encontrada no pólo inferior da tiróide ou nos tecidos moles, 1 a 2 cm abaixo da tiróide.

Um a três por cento das glândulas paratiróides são ectópicas. As glândulas superiores ectópicas são mais frequentemente encontradas no sulco traqueo-esofágico ou no mediastino posterior e as inferiores ectópicas, no mediastino antero-superior. Devido à sua maior migração caudal, as paratiróides inferiores têm uma localização mais variável e podem ser encontradas em qualquer parte do percurso entre o ângulo da mandíbula e o pericárdio. Podem encontrar-se no interior ou adjacentes à bainha carotídea, ao longo da artéria carótida comum ou próximo da bifurcação carotídea, onde podem ser facilmente confundidas com gânglios linfáticos. Paratiróides ectópicas foram também descritas, mais lateralmente, no triângulo posterior do pescoço e em posição intra-tiroideia, completamente circundadas de tecido tiroideu².

A maioria dos indivíduos apresenta 4 glândulas, incrustadas no tecido tiroideu pósteroinferior. Foram descritas glândulas supra-numerárias em 2-16% da população geral e um número inferior a 4 glândulas em menos de 6% da população. No total, já foi observado um número individual entre 1 a 12 glândulas. Anatomicamente, são tipicamente ovais ou em forma de feijão, com dimensões aproximadas de 5x3x1 mm e com peso entre 35-40 mg².

INCIDENTALOMAS

Os incidentalomas são, tal como o próprio nome indica, tumores (-oma) encontrados por coincidência (incidental), sem sintomas associados ou qualquer suspeição clínica. É,

portanto, um termo que não implica presença ou ausência de capacidade funcional, apesar de ser muitas vezes erroneamente aplicado como sinónimo de ausência de função.

Estão descritos mais de 100 incidentalomas identificados cirurgicamente, desde a primeira grande série, publicada em 1960, por Ramsdell⁴. Quase todas essas lesões foram identificadas durante tiroidectomias, exceptuando um caso detectado durante a excisão de um divertículo faríngeo-esofágico (por Ramsdell), e um outro detectado durante uma esofagectomia, localizado no espaço retro-esofágico esquerdo, numa série cirúrgica realizada entre 1989 e 2003³. Ramsdell realizou cirurgia tiroideia entre 1947 e 1958, tendo contabilizado 20 adenomas isolados e um caso de hiperplasia nesse espaço de tempo⁴. Os níveis séricos de cálcio não haviam sido determinados pré-operatoriamente, mas com base nos níveis de cálcio intra e pós-operatório (ou ambos), os pacientes foram categorizados em 3 grupos: aqueles em que o hiperparatiroidismo estaria ou não provavelmente presente e outros em que a sua classificação num destes 2 grupos não era clara. Embora não fosse sabido se tumores aparentemente não funcionantes pudessem tornar-se funcionantes ou se os tumores funcionantes e assintomáticos pudessem vir a dar sintomas, concluíram, prudentemente, que tanto o hiperparatiroidismo "latente" como o "químico" são clinicamente importantes e devem ser tratados.

Cirurgicamente, os incidentalomas (adenomas) apresentam-se como nódulos ovais, brilhantes, acastanhados, com dimensões entre 8-15 mm, embora já se tenham identificado, incidentalmente, lesões de 50 mm. O seu peso pode atingir os 500-1000 mg³. Carnaille et al⁵ definiram como aumentado, um peso > 70 mg. Estes autores realizaram ainda um estudo em que compararam características clínicas, bioquímicas e patológicas entre 28 incidentalomas (normocalcemia) e 533 lesões associadas a hiperparatiroidismo primário previamente conhecido. Verificaram que os incidentalomas apresentam geralmente menor peso, aparecem em idades mais precoces, quando funcionantes são apenas ligeiramente hiperfuncionantes e são lesões com conteúdo de PTH baixo. Não encontraram diferenças significativas relativamente ao sexo, número de glândulas acometidas e tipo de células.

No que respeita à detecção imagiológica, apesar da possibilidade de detecção de lesões em exames imagiológicos como a RMN, a TAC ou a cintigrafia, apenas há descrições de achados em ecografias cervicais, estas maioritariamente realizadas para avaliação de patologia tiroideia. Talvez isso se deva ao facto de a ecografia cervical ser o exame realizado com maior frequência e também à possível frequente interpretação de paratiróides, *in loco* ou ectópicas, como linfonodos ou nódulos tiroideus.

As paratiróides normais, tipicamente não se visualizam na ecografia. Contudo, poderão ser visualizáveis em jovens magros, sem patologia tiroideia e com reduzido conteúdo adiposo. Com a idade, as glândulas normais tendem a acumular mais adipócitos e grânulos, o que as torna mais ecogénicas e menos distinguíveis entre outros tecidos adiposos/ecogénicos, do pescoço. A ecografia é um exame com elevada sensibilidade (70-90%) e especificidade (90-98%) para a patologia das paratiróides, com valor preditivo positivo de 86-98%. A sua sensibilidade diminui na presença de doença multiglandular, doença tiroideia multinodular e de adenomas ectópicos. A doença multinodular da tiróide pode, de facto, ocultar patologia das paratiróides, pela menor penetração dos ultra-sons através do tecido tiroideu, pela pobre discriminação dos contornos da tiróide, pelo deslocamento posterior da lesão paratiroideia e pela possibilidade da sua interpretação como um nódulo tiroideu posterior. O padrão de vascularização observado durante a realização de Ecodoppler poderá ajudar a localizar e distinguir nódulos paratiroideus de linfonodos. Os primeiros, podem evidenciar, sobretudo quando hiperfuncionantes (hipervascularizados), uma inserção polar do ramo arterial ao longo do eixo longo, com terminação em arco vascular periférico, que envolve parcialmente o nódulo. Os linfonodos apresentam um padrão de fluxo hilar central. Ocasionalmente, é necessária uma biópsia aspirativa de agulha fina (BAAF) para diagnóstico diferencial com linfonodos ou nódulos tiroideus. Um valor de PTH no aspirado superior aos valores séricos normais identifica o tecido paratiroideu.

A RMN apresenta vantagens sobre a ecografia sobretudo para adenomas retrotraqueais ou mediastínicos. A TAC apresenta, a nível cervical, uma menor resolução espacial que a

ecografia, mas é particularmente efectiva em lesões ectópicas, especialmente as de localização no mediastino anterior ou a nível do sulco traqueoesofágico².

As primeiras descrições ecográficas de incidentalomas das paratiróides foram elaboradas por Pesenti et al e por Frasoldati et al no ano de 1999^{6,7}. Estão descritos pelo menos 14 casos identificados por ecografia, desde essa data³.

Pesenti et al encontraram, durante a avaliação ecográfica de 2 doentes com nódulos tiroideus palpáveis, um nódulo hipoecóico, homogéneo, destacado da tiróide. A determinação dos níveis de PTH na BAAF, que se encontrava elevada em ambos os doentes, permitiu concluir tratar-se de adenoma da glândula paratiróide. Ambos os doentes eram clinicamente assintomáticos, apesar de um deles apresentar evidência subclínica de hiperparatiroidismo (PTH e cálcio séricos nos limites superiores da normalidade; cálcio ionizado, osteocalcina, cálcio urinário e hidroxiprolina elevados)⁶.

Frasoldati et al avaliaram a incidência de incidentalomas em 1686 doentes submetidos a ecografia cervical por patologia da tiróide, tendo detectado achados ecográficos em 36 (2,3%) Eram também nódulos hipoecóicos, homogéneos, ovais, adjacentes ao parênquima da tiróide. Após determinação de PTH e tireoglobulina nos aspirados da BAAF e com auxílio do exame citológico, detectou-se tecido de paratiróide em 9 de 38 doentes; tecido tiroideu em 22/38 e tecido linfóide em 4/38. Cinco em 9 doentes apresentavam PTH e cálcio séricos elevados⁷.

Na ecografia, o adenoma apresenta-se, tipicamente, com forma ovóide ou em feijão (quando maiores, podem apresentar a forma de lágrima). Constituem lesões hipoecóicas (raramente hiperecóicas-lipoadenomas), com ecoestrutura homogénea, bem delimitadas, adjacentes à tiróide, podendo ser bi ou multilobuladas. É virtualmente impossível a diferenciação ecográfica entre doença multiglandular (hiperplasia/adenomas múltiplos), pelas suas características ecográficas semelhantes.

NATUREZA DOS INCIDENTALOMAS

Os incidentalomas podem tratar-se de adenomas, únicos ou múltiplos, hiperplasia

multiglandular ou quistos. Embora um carcinoma possa, teoricamente, apresentar-se como incidentaloma, tal é pouco provável pela sua raridade e apresentação menos indolente. Não há casos descritos de incidentalomas dessa natureza.

Os quistos podem resultar da degeneração de tumores das paratiróides, adenomas, ou, raramente, carcinomas, em pseudoquistos. Estes localizam-se frequentemente sob o pólo inferior da tiróide e têm um conteúdo com elevados níveis de PTH, podendo levar ao desenvolvimento de hiperparatiroidismo. Podem ainda resultar de outros mecanismos de formação, podendo constituir vestígios da 3ª e 4ª fendas branquiais, vestígios dos canais de Kursteiner, quistos de retenção pela acumulação de fluído ou ainda resultar da coalescência de microquistos em macroquistos⁸.

PREVALÊNCIA

Várias séries apontam para prevalência entre 0,2 e 1,5% de doença incidental durante tireoidectomias em doentes com níveis de cálcio sérico pré-operatórios normais. Hellman et al⁹, em 1993, encontraram uma prevalência de 9/594 (1,5%), Carnaille et al⁵, em 1996, uma prevalência de 28/4697 (0,6%) e Marchesi et al¹⁰, em 2001, uma prevalência de 3/1400 (0,2%). A prevalência destas lesões parece estar aumentada em indivíduos com história de irradiação da cabeça e pescoço. Nestes doentes parece também ser mais frequente a patologia multiglandular. Prinz et al¹¹, em 1981 encontraram uma elevada incidência de doença paratiroideia incidental em indivíduos com esse antecedente. Entre 23 doentes submetidos a tireoidectomia total por doença nodular associada a radiação, com cálcio sérico pré-operatório normal, encontraram-se incidentalomas em 8 doentes, 3 casos de adenomas e 5 de doença multiglandular. Katz e Kong¹², em 1992, detectaram 36 incidentalomas em 800 doentes submetidos a tireoidectomia (4,5%). Vinte e sete apresentavam normocalcemia pré-operatória. Tratavam-se de 28 casos de hiperplasia e 8 casos de adenomas. Treze destes 36 doentes tinham história de irradiação da cabeça e pescoço e, neste grupo, 8 doentes apresentavam hiperplasia e 5 apresentavam adenomas.

FUNÇÃO

Os incidentalomas das paratiróides podem ser funcionantes ou não funcionantes. Porém, quando funcionantes, não se manifestam clinicamente ou ocorrem com sintomatologia frustrante, desvalorizada pelo próprio doente ou médico que o assiste. A inexistência de estudos suficientes faz com que o significado clínico e a evolução destas lesões sejam pobremente conhecidos. Será que lesões não funcionantes evoluirão para lesões funcionantes? Será que as lesões funcionantes levarão sempre ao desenvolvimento de sintomas? Vários autores admitem a possibilidade de evolução destas lesões. Prinz et al¹¹ escrevem que estas “podem representar uma forma “pré-clínica” de hiperparatiroidismo”. Segundo Carnaille et al⁵, “paratiróides aumentadas, na presença de normocalcemia, poderão representar um estado precoce de hiperfunção”. O estudo comparativo de Carnaille, atrás referido, poderá também favorecer esta possibilidade evolutiva, quando constata que os incidentalomas são lesões geralmente de menores dimensões, de menor peso, aparecendo em idades mais precoces e com produção de menores quantidades de PTH⁵.

As lesões funcionantes corresponderão a situações de hiperparatiroidismo assintomático. Classicamente, o hiperparatiroidismo define-se por hipercalcemia persistente associada a concentração de PTH intacto no limite superior do normal ou elevada (10-65 pg/ml). Contudo, há evidência de lesões associadas a normocalcemia pré-operatória, em que o doseamento intra-operatório de PTH evidencia níveis elevados desta hormona com o adenoma *in situ*, e a sua diminuição para níveis normais logo após a remoção do mesmo. Apesar da normocalcemia, estes níveis elevados de PTH poderão ter efeitos fisiológicos no osso e função renal devendo considerar-se estas lesões como sendo funcionantes. Outro caso está descrito em que se verifica um aumento na densidade óssea vários meses após a remoção de adenoma incidental, em comparação com o estudo realizado 3 meses antes da cirurgia³. Estes casos poderão representar nova evidência de actividade funcional dos incidentalomas³.

Os quistos são mais frequentemente não funcionantes. Os que não são funcionantes são mais frequentes no sexo feminino. Os quistos

verdadeiros (não resultantes da degeneração de tumores das paratiróides) são não funcionantes. Os quistos funcionantes têm maior incidência no sexo masculino e são mais frequentemente secundários a alterações degenerativas de tumores das paratiróides⁸.

TRATAMENTO

No decurso de cirurgia cervical, a descoberta incidental de uma paratiróide aumentada, e, por isso, presumivelmente patológica, deve conduzir à sua excisão, dada a possibilidade de ser funcional. Esta é uma opinião generalizadamente aceite por vários autores^{5,9,10}. Deverão também ser removidas quando apresentam um peso > 70 mg^{3,9}. Pode ser determinado o nível de PTH e a concentração de cálcio e electrólitos antes da interrupção do suprimento sanguíneo para a glândula, para determinar se há ou não actividade funcional. Deverão ser avaliadas todas as glândulas. Carnaille et al, em 1996, afirmam que paratiróides aumentadas, associadas a normocalcemia, poderão representar um estado precoce de hiperfunção e, na ausência de conhecimento acerca do seu significado e evolução, recomendam que paratiróides aumentadas, encontradas durante cirurgia da tiróide, devam ser ressecadas⁵.

Perante o achado imagiológico, uma das preocupações do médico é saber se o incidentaloma é funcionante ou não funcionante. Devem ser determinados os níveis séricos de cálcio, fósforo, cloro e PTH. Se persistirem dúvidas, a realização de BAAF com a determinação de PTH e a avaliação citológica do aspirado poderão ser úteis. Frasoldati et al, em 1999, recomendam BAAF guiada por ecografia com determinação de PTH no aspirado quando se suspeita de adenoma paratiróide com base nos achados ecográficos.

Deverá suspeitar-se de quisto quando a BAAF revelar um líquido claro como água. A confirmação pode ser estabelecida pela determinação da concentração de PTH no líquido aspirado. Os quistos não funcionantes apresentam concentrações desde várias centenas a 400000 pg/ml, com níveis de PTH séricos normais⁸; os funcionantes, apresentam níveis de PTH no líquido que podem atingir vários milhões de pg/ml¹³. A aspiração percutânea pode ser cura-

tiva para os quistos não funcionantes, apesar de poder haver recidiva e, mesmo, a necessidade de excisão cirúrgica. Numa revisão recente, a aspiração percutânea foi curativa em 10/14 doentes, apenas um deles tendo necessitado de uma segunda aspiração. Quatro em catorze foram submetidos a ressecção cirúrgica por recorrência do quisto 6-48 meses após a aspiração inicial. Os quistos funcionantes devem ser ressecados¹³.

Uma vez diagnosticado o incidentaloma, as recomendações da Conferência de Consenso do *National Institute of Health*, revistas e modificadas em 2002, podem ser usadas para determinar a necessidade de remoção cirúrgica³. Estas recomendações aplicam-se à presença de hiperparatiroidismo primário assintomático. Segundo o resultado desta Conferência de Consenso, as lesões com indicação cirúrgica são aquelas que se associam a: a) cálcio sérico superior a 1mg/dl acima do limite superior do intervalo normal; b) hipercalcúria na urina de 24 h >400 mg; c) *clearance* de creatinina reduzida em pelo menos 30% para a idade; d) densidade óssea a nível lombar, no colo do fémur e rádio distal superior a 2,5 dp abaixo do pico de massa óssea (*score-t* < -2,5); e) idade inferior a 50 anos (pelo maior risco de desenvolvimento de complicações associadas ao hiperparatiroidismo primário, nomeadamente a perda de massa óssea). A cirurgia está ainda indicada naqueles para quem o acompanhamento médico não é desejado ou não é possível¹⁴. Apesar de não se dispor de dados estatísticos concretos, é de salientar que apenas uma minoria dos incidentalomas das paratiróides cumprirá algum destes critérios e que a maioria não terá, portanto, indicação cirúrgica.

O painel de decisão considerou outros possíveis factores, que podem pesar no processo de decisão cirúrgica no hiperparatiroidismo primário assintomático, mas que pela falta de especificidade não devem ser considerados isoladamente, nomeadamente: a presença de distúrbios neuropsicológicos (fraqueza, fadiga fácil, depressão), alterações cardiovasculares (hipertrofia ventricular esquerda), sintomas gastrointestinais (úlceras pépticas, pancreatite, dor abdominal, obstipação) e índices séricos e urinários de metabolismo ósseo (não está claro se reflectem a perda de massa óssea e risco de fracturas como em indivíduos sem hiperparatiroidismo primário).

A cirurgia pode ser protelada em doentes com idade > 50 anos, assintomáticos ou minimamente sintomáticos e com concentrações de cálcio sérico < 1,0 mg/dL (0,2 mmol/L) acima do limite normal¹⁴.

SEGUIMENTO

O painel da Conferência de Consenso do *National Institute of Health* reconhece que alguns doentes com hiperparatiroidismo primário, que não cumprem quaisquer critérios para cirurgia progrediriam ao longo do tempo, acabando por desenvolver um ou mais critérios. Assim, a monitorização é essencial para aqueles que não são submetidos a cirurgia¹⁴.

Os doentes com incidentalomas associados a hiperparatiroidismo primário assintomático, que não são submetidos a cirurgia, deverão ter um estudo basal que envolva, além dos critérios de indicação cirúrgica já referidos, uma ecografia renal ou Rx abdominal para detecção de cálculos silenciosos. Os doentes não submetidos a cirurgia deverão ser acompanhados de 6/6 meses. Deve ser doseada a calcemia bianualmente. A densitometria óssea nas três localizações já referidas, deve ser realizada anualmente, assim como o doseamento da creatinina sérica, com determinação da *clearance* de creatinina, se o seu valor sérico sugerir alteração deste parâmetro¹⁴.

Não se encontram referências bibliográficas relativas ao acompanhamento de doentes com incidentalomas não funcionantes detectados imagiologicamente. Estes casos deverão ser reavaliados clínica, analítica e imagiologicamente (ecografia) anualmente.

Os custos do *follow-up* são frequentemente confrontados com os custos do tratamento cirúrgico. Após vários anos de *follow-up*, os custos da monitorização dos doentes com hiperparatiroidismo primário não submetidos a cirurgia, muitas vezes ultrapassam os custos para os que se submetem com sucesso ao tratamento cirúrgico¹⁵.

CONCLUSÃO

A descoberta incidental de paratiróides aumentadas permanece relativamente rara.

É de realçar que a incidência de anormalidades patológicas antes do desenvolvimento de quaisquer sintomas ou hipercalcemia é mais frequente do que tem sido descrito.

São necessárias mais investigações para avaliar o significado clínico e a evolução dos incidentalomas e, conseqüentemente, o tratamento ou acompanhamento mais adequado.

BIBLIOGRAFIA

1. Endocrine Surgery Division, Department of Surgery, University of Michigan Health System. Why the picture of the rhino? Available at: www.um-endocrine-surgery.org/rhino.html. Accessed for verification July 9, 2005
2. Huppert BJ, Reading CC. Parathyroid sonography: imaging and intervention. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 144-155.
3. Shroff P, McGrath GA, Pezzi CM. Incidentalomas of the parathyroid gland: multiple presentations, variable function, and review of the literature. *Endocrine practice* 2005; 11: 363-369.
4. Ramsdell J. Tumours of the parathyroid glands found incidentally during surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1960; 111: 451-456.
5. Carnaille BM, Pattou FN, Oudar C, Lecomte-Houcke MC, Rocha JE, Proye CA. Parathyroid incidentalomas in normocalcemic patients during thyroid surgery. *World J Surg* 1996; 20: 830-834.
6. Pesenti M, Frasoldati A, Azzarito C, Valcavi R. Parathyroid incidentaloma discovered during thyroid ultrasound imaging. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 796-799.
7. Frasoldati A, Pesenti M, Toshi E, Azzarito C, Zini M, Valcavi R. Detection and diagnosis of parathyroid incidentalomas during thyroid sonography. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 492-498.
8. Shields, TW, Immerman SC. Mediastinal parathyroid cists revisited. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 581.
9. Hellman P, Ohrvall U, Rudberg C, et al. Incidence, structure, and function of enlarged parathyroid glands discovered accidentally during thyroid surgery. *Surgery* 1993; 113: 655-661.
10. Marchesi M, Biffoni M, Benedetti RN, Campana FP. Incidental parathyroid adenomas with normocalcemia discovered during thyroid operations: report of three cases. *Surg Today* 2001; 31: 996-998.

11. Prinz RA, Paloyan E, Lawrence AM, Barbato AL, Braithwait SS, Brooks MH. Unexpected parathyroid disease discovered at thyroidectomy in irradiated patients. *Am J Surg* 1981; 142: 355-357.
12. Katz AD, Kong LB. Incidental preclinical hyperparathyroidism identified during thyroid operations. *Am Surg* 1992; 58: 747-749.
13. Spitz AF. Management of a functioning mediastinal parathyroid cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2866.
14. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GE, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5353-5361.
15. Heath DA, Heath EM. Conservative management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6: S117-S120.

XIII CURSO PÓS-GRADUADO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

IV Curso de Alimentação e Nutrição Clínica

I Curso de Sexologia Clínica

Conferências e Simpósios • Resumos

17/05/2007 · QUINTA-FEIRA

COMO OPTIMIZAR A INSULINOTERAPIA

*Celestino Neves**, Marta Alves*

Nos últimos anos houve uma evolução extraordinária na insulino-terapia, com o aparecimento dos análogos da insulina humana e com a disponibilidade de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina, que permitem otimizar a terapêutica intensiva, reduzindo as hipoglicemias e melhorando a qualidade de vida.

A Insulina Humana Cristalizada tem limitações significativas, designadamente início lento de acção, necessidade de uma administração incómoda 20 a 40 minutos antes da refeição, risco de hipoglicemia se a refeição é atrasada, desacerto com o pico hiperglicémico pós-prandial, longa duração de acção, com risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias.

A insulina Lispro foi obtida por modificações da cadeia da insulina humana, por substituição da Prolina na posição B28 por Lisina e substituição da Lisina na posição B29 por Prolina. A insulina Lispro não se associa para formar hexámeros, tendo, por isso, um perfil de absorção mais rápido do que a insulina cristalizada.

A insulina Aspártica também foi obtida por substituição da prolina na posição B28 por ácido aspártico. Esta modificação origina cargas de repulsão que reduzem a formação de hexámeros, surgindo assim um perfil de absorção mais rápido do que a insulina cristalizada.

Estes análogos de acção rápida (Lispro e Aspártica) têm características clínicas que permitem uma cómoda administração imediatamente antes das refeições. O início de acção mais rápido reduz os picos hiperglicémicos pós-prandiais. A menor duração de acção reduz as hipoglicemias pós-prandiais tardias.

A insulina humana NPH tem também várias limitações, nomeadamente o facto de não imitar o perfil de insulina basal, tendo uma absorção variável, picos pronunciados e duração de acção inferior a 24 horas. O principal factor que limita o ajuste das doses da insulina NPH é a elevada frequência de hipoglicemias imprevisíveis, originando, conseqüentemente, maior ganho de peso.

Uma insulina basal ideal imita a secreção pancreática basal normal de insulina, tem uma duração de acção à volta de 24 horas, um perfil achatado sem pico, efeitos reprodutíveis e previsíveis, com reduzido risco de hipoglicemia nocturna e a comodidade de administração uma vez por dia. As modificações da cadeia de insulina humana, com substituição da glicina na posição A21 e adição de 2 argininas na posição B30, originou a insulina Glargina, que apresenta as referidas características de uma insulina basal ideal. As taxas de absorção são equivalentes em vários locais de injeção, tem uma eficácia clínica equivalente à NPH, com significativamente menos hipoglicemias nocturnas. A insulina Detemir foi obtida também por modificações da cadeia de insulina

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João. Faculdade de Medicina

humana: a treonina foi omitida na posição B30, sendo feita adição de ácido tetradecanoico (ácido gordo C14) na posição B29. A insulina Detemir liga-se à albumina no tecido subcutâneo, no sangue e na periferia, tendo uma taxa de absorção lenta e uma semi-vida plasmática aumentada. Tem também as características de uma insulina basal ideal, com um perfil de acção sem pico, efeitos reprodutíveis e previsíveis e reduzido risco de hipoglicemia nocturna.

Os análogos de insulina permitem otimizar a insulinoterapia, reduzindo significativamente a incidência de hipoglicemias e melhorando a qualidade de vida dos diabéticos.

As bombas de infusão subcutânea de insulina permitem uma administração lenta e contínua de insulina durante as 24 h (secreção basal) e uma infusão em forma de bolus antes das refeições (bolus pré-prandias).

O sistema de infusão contínuo de insulina produz um perfil mais consistente de glicose no sangue, permite a flexibilidade no horário das refeições, na sua composição e volume, diminuindo a frequência e a gravidade dos episódios de hipoglicemia.

Permite também o controlo específico da resposta ao exercício físico e ao fenómeno do amanhecer, fornecendo insulina de modo consistente e preciso. Assim, a terapêutica origina melhores valores de HbA1c e melhor qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

- Hirsch, I. B. (2007). Diabetes Care in Nursing Homes: What Should We Expect? *DOC News* 4: 3-3.
- Inzucchi, S. E. (2006). Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *NEJM* 355: 1903-1911.
- Raju, B., Arbelaez, A. M., Breckenridge, S. M., Cryer, P. E. (2006). Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: An Assessment of Preventive Bedtime Treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2087-2092.
- Mohn, A., Marcovecchio, M., Chiarelli, F., Haffner, M. C., Kufner, M. P., Boehm, B. O., Hirsch, I. B. (2005). Insulin Analogues. *NEJM* 352: 1822-1824.
- Isaac Levy. Bombas Perfusoras de Insulina. Comunicação no Congresso da SPDEM, Vilamoura 2005.

TRANSPLANTES DE CÉLULAS DE ILHÉUS PANCREÁTICOS

*Daniel Carvalho Braga**

Os doentes com diabetes tipo 1 mantêm a função pancreática exócrina normal, tornando assim muito atractiva a possibilidade de serem tratados com transplante de células de ilhéus pancreáticos isoladas, em vez de transplante total ou segmentar de pâncreas.

Assim, em 1980, foi divulgado pela primeira vez o transplante alogénico de células insulares, em humanos, com o receptor a manter insulino-independência com normoglicemia após 9 meses de *follow-up*.

Em 1998 só 260 doentes tinham sido transplantados com uma taxa média de sucesso de 12%; nos últimos 6 anos foram transplantados cerca de 550 doentes em 40 instituições diferentes.

Há sete anos Shapiro e colaboradores, da Universidade de Alberta, Edmonton, no Canadá publicaram os seus resultados iniciais, com dados de um ano de *follow-up*, em sete doentes transplantados consecutivamente associando uma terapêutica imunossupressiva inovadora com a infusão de uma massa adequada de células insulares humanas extraídas dos pâncreas de dois ou mais doadores em morte cerebral. Esta proposta de tratamento ficou conhecida como Protocolo de Edmonton. A imunossupressão é obtida com omissão de corticosteróides, associando três fármacos: tacrolimos, sirolimos e daclizumab.

O número médio de células transplantadas em cada infusão é de aproximadamente 360.000 a 380.000, com um índice cumulativo médio de massa celular transplantada de 10.000 células/kg (cerca de 850.035 ± 337.911 células por doente).

As indicações para o transplante de ilhéus pancreáticos são:

- 1) as hipoglicemias severas recorrentes, particularmente quando há perda de reconhecimento das mesmas pelos doentes;
- 2) a diabetes tipo 1 instável ou lábil;
- 3) a progressão de complicações tardias da diabetes apesar da optimização da terapêutica médica.

Os imunossupressores têm naturalmente efeitos adversos próprios que convém ponderar na decisão sobre a efectivação do transplante.

O procedimento do transplante é feito sob controlo imagiológico e implica a abordagem trans-hepática percutânea, sob anestesia local; as principais complicações são a hemorragia, a punção da vesícula biliar, dor abdominal, elevação moderada e transitória das transaminases hepáticas e a trombose da veia porta.

Como ficou expresso registaram-se avanços muito importantes nesta área nos últimos anos, que puderam ser ainda mais marcantes com progressos na área da imunossupressão. Neste momento os doentes com diabetes tipo 1 instável e hipoglicemias graves e recorrentes serão os candidatos ideais a transplante de células de ilhéus pancreáticos.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João

VIRTUDES E DEFEITOS DAS NOVAS RECOMENDAÇÕES (ADA E EASD) SOBRE O TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2

Jorge Dores*

O consenso relativo às estratégias reunidas no algoritmo do tratamento da diabetes tipo 2, obtido entre as Sociedades americana e europeia da diabetes, recentemente publicado^{1,2}, surgiu com o objectivo de fornecer aos médicos um instrumento simplificado na abordagem da hiperglicemia e, conseqüentemente, conseguir melhores resultados para os seus doentes.

Os princípios orientadores delineados pelos seus autores foram a eficácia e segurança documentadas em estudos clínicos randomizados, a experiência acumulada na utilização de um fármaco e o seu custo.

Embora se possa aceitar o início precoce da terapêutica farmacológica com metformina, outras determinações impostas pelo algoritmo geram controvérsia, podendo limitar o atingimento dos objectivos terapêuticos. Entre essas determinações salientam-se a HbA1c alvo de 7%, a omissão da importância do controlo da glicemia pós-prandial e a o não reconhecimento da heterogeneidade do fenótipo da diabetes mellitus tipo 2. A não inclusão de fármacos mais recentes, por não serem apoiados por estudos clínicos com determinado desenho, também podem limitar, no futuro próximo, o acesso dos doentes diabéticos aos benefícios dos novos agentes farmacológicos.

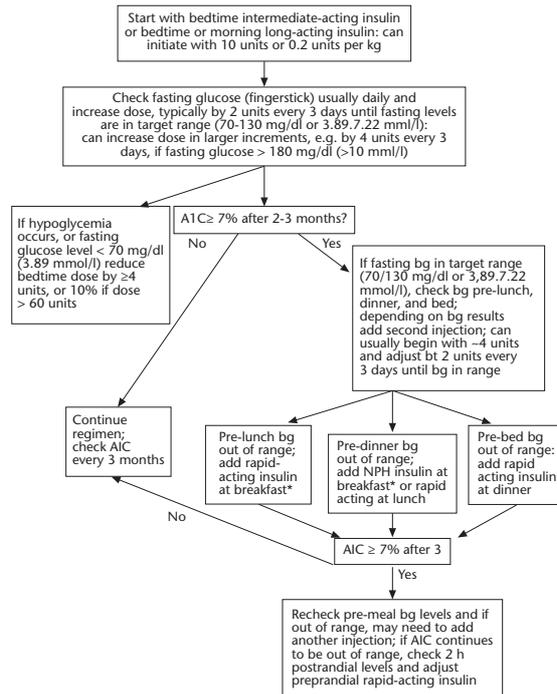
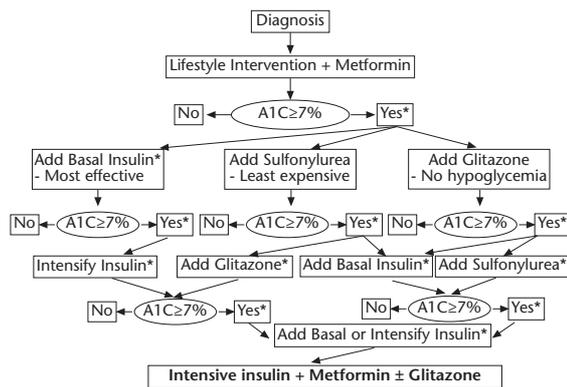
Relativamente ao valor alvo da HbA1c não há estudos que demonstrem que haja um limiar a partir do qual não há mais benefício em baixar a HbA1c e outras sociedades científicas (ACE/AACE) demonstraram ser possível atingir com segurança níveis inferiores a 6,5% com terapêutica combinada³.

A desvalorização da importância da hiperglicemia pós-prandial na elevação da HbA1c, limita a possibilidade do doente atingir o valor alvo preconizado. As excursões pós-prandiais da glicose têm demonstrado maior efeito na elevação da HbA1c que a glicemia em jejum, quando aquela é inferior a 8,4%⁴. Além disso, vários estudos demonstraram uma forte associação entre hiperglicemia pós-prandial, disfunção endotelial e aumento do *stress* oxidativo. O fármaco recomendado para a terapêutica farmacológica inicial (metformina) é pouco eficaz sobre a hiperglicemia pós-prandial; contudo, outros fármacos com eficácia demonstrada no controlo das excursões pós-prandiais da glicemia como a acarbose, glinidas, análogos rápidos de insulina ou as incretinas foram excluídos do algoritmo.

O conceito de que todos os diabéticos tipo 2 têm a mesma patogénese e devem receber o mesmo tratamento não é apoiado por estudos epidemiológicos nem genéticos⁵.

Em resumo, a simplificação, sendo teoricamente uma atitude útil, não permitirá obter, seguramente, sempre os melhores resultados. Este consenso apesar de trazer alguns conceitos interessantes, é demasiado redutor. Atendendo a que o que foi produzido e publicado não passará de um conjunto de recomendações teóricas, em alguns pontos controversa, a abordagem individual das particularidades de cada doente diabético manter-se-á sempre a intervenção-chave para a opção terapêutica mais adequada, em cada momento, na história natural da diabetes tipo 2.

*Assistente Graduado de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António



REFERÊNCIAS

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711-1721.
3. Lebovitz HE: Therapeutic options in development for management of diabetes: pharmacologic agents and new technologies. *Endocr Pract* 2006; 12: 142-147.
4. Monnier L, Lapinski H, Collette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia in type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-885.
5. Jellinger PS, Lebovitz HE, Davidson JA; ACE/AACE Outpatient Glycemic Control Implementation Task Force. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A Consensus Statement From the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: Response to Nathan et al. *Diabetes Care* 2007; 30(4): e16-7.

RAPID INSULIN ANALOG MIXTURES IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Henry Schmitt*

Type 2 diabetes is a progressive disease in which β cell function deteriorates.

Treatment has to be progressively intensified for optimal glycemic control until insulin treatment.

Findings from the UKPDS study have shown that none of the current treatments slowed the rate of β cell function decline¹ so that patients should be informed that insulin treatment will be needed for most of them in the course of care and is not a punishment for poor glycemic control. The UKPDS study has also shown that there is a linear decrease in risk of complications with better glycemic control, with no threshold, so that for every 1% reduction in HbA1c, there is a 37% decrease in relative risk of microvascular complications and 14% decrease risk of fatal and not fatal myocardial infarct². Accordingly international guidelines recommend a target HbA1c of < 7% (ADA) or \leq 6.5% (IDF, ACE).

To achieve good glycemic control with any insulin regimen, it is important to control both fasting and postprandial glycemia that contribute each about 50% to the hyperglycemia after and between the meals in type 2 diabetes³. Control of postprandial hyperglycemia is especially important because it has been linked to the development of cardiovascular complications⁴. The contribution of fasting and postprandial glycemia to glycemic control has been shown to vary in function of HbA1c: between 7.3 and 8.4% HbA1c their contribution is about equal but below 7.3%, postprandial glycemia has a greater impact⁵.

A number of clinical studies have shown that, even with intensive titration of insulin dose, only about 50% of patients reach glycemic control targets with one injection of basal insulin at bedtime in combination with oral agents⁶. An ideal insulin regimen should thus include either separate basal and prandial injections (the basal-prandial regimen) or use premixed formulations of a basal and rapid analog insulin before meals⁶. It is important to match the insulin regimen to the individual needs, concerns and capabilities of each patient⁷. The regimen should also be thought as a continuum, starting with one or two injections and escalating to multiple injections.

Results of clinical studies using premixed rapid analog insulins, providing an alternative to a basal prandial regimen will be briefly reviewed.

Rapid-acting insulin analogs, such as insulin lispro and insulin aspart have an earlier peak of action and shorter duration of action than regular insulin. They provide a better control of postprandial glucose excursions and may reduce hypoglycemia.

Premixed preparations of 25% insulin lispro and 75% insulin NPL or 50% insulin lispro with 50% insulin NPL, a slow acting insulin composed of lispro and protamine, provide an insulin that can control both the prandial and between-meal glycemia and can be conveniently injected just before meals⁸.

Studies have shown that patients treated with Lispro Mix25 twice a day, before breakfast and dinner, with metformin have a better glycemic control and less nocturnal hypoglycemia than patients treated with one injection of insulin glargine at bedtime and metformin^{9,10}. Combination with metformin is probably important to reach optimal control¹¹.

Such a regimen, injected just before meals, provides also better postprandial glycemic control than human insulin mixtures administered twice a day, 30 minutes before the breakfast and supper¹².

Patients can thus be started with one injection of basal insulin at bedtime (NPH or glargine) or one injection of LisproMix25 before supper, both combined with metformin⁶ or biphasic insulin

*MD, PhD, Eli Lilly, Brussels

aspart 30¹⁴. While metformin and one injection of LisproMix25 before supper provided equivalent control to metformin and one injection of NPH at bedtime, about 65% of patients needed a second injection before breakfast for optimal glycemic control¹³, similar to about 60% with one injection of biphasic aspart30¹⁴.

Thus a regimen with two injections of LisproMix25 or biphasic aspart30 before breakfast and dinner may be needed for initiating insulin in a majority of patients failing oral therapy.

A starting dose of 10 units per injection is recommended with dosage adjustment every 3-7 days based on prebreakfast glucose values for the presupper injection and on presupper glucose values for the prebreakfast injection dosage adjustment⁷.

Patients with insufficient or deteriorating glycemic control with twice a day injections of LisproMix25 or biphasic Aspart 30 can be intensified to a 3 times per day regimen.

A 3 times daily regimen with biphasic Aspart 30 has been shown to improve glycemic control but with a similar eight point glycemic profile to the twice daily regimen¹⁴.

Depending from the eating habits of the patients (time and calorie content), the use of lisproMix50 that contains a higher proportion of rapid acting lispro closer to the physiological proportion of 50:50, rapid: basal insulins may be ideal.

A regimen comprising two injections of lisproMix50 before breakfast and lunch and one injection of lisproMix25 before supper, in combination with oral agents, has been shown to provide a nearly flat glycemic control under normal dose titration conditions¹⁵. Similar results have been obtained with biphasic aspart 50 before breakfast and lunch and aspart30 before dinner that provided glycemic control equivalent to a basal prandial regimen¹⁶.

In conclusion, the use of rapid-acting insulin analog mixtures can be an alternative to basal insulin and the basal-prandial insulin regimen for initiating and intensifying insulin treatment in patients with type 2 diabetes who have regular lifestyles and/or are unwilling to comply with more intensive blood glucose monitoring and dosage adjustments necessary for optimal glycemic control in a basal prandial regimen.

REFERENCES

1. UKPDS 16. *Diabetes* 1995; 44(11): 1249-58.
2. Stratton IM et al. (UKPDS 35) *BMJ* 2000; 321: 405-412.
3. Riddle. *Diabetes Care* 1990; 13: 676-686.
4. Charpentier et al. *Drugs* 2006; 66: 273-286.
5. Monnier et al. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 881-885.
6. Rolla, Rakel. *Clin Ther* 2005; 27: 1113-1125.
7. Hirsch et al. *Clin Diabetes*, 2005; 23: 78-86.
8. Heise et al. *Diabetes Care* 1998; 21: 800-803.
9. Malone et al. *Clin Ther* 2004; 26: 2034-2044.
10. Malone et al. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 374-81.
11. Davidson. *Diabetes Care* 2005; 494-495.
12. Roach et al. *Diabetes Care* 1999; 22(8):1258-1261.
13. Holcombe et al. *Diabetes* 2002; 51(suppl 2): A101.
14. Garber et al. *Diab Obes Metab* 2006; 8: 58-66.
15. Jacober et al. *Diab Obes Metab* 2006; 85: 448-455.
16. Ligthelm et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 511-519.

COMO PREVENIR OU ATRASAR A EVOLUÇÃO DA DIABETES TIPO 2

*Paula Bogalho**

As epidemias de Obesidade e Diabetes, com o conseqüente aumento das Doenças Cardiovasculares tornam urgente a adopção de medidas preventivas. A melhoria do controlo metabólico e terapêuticas agressivas para as co-morbilidades associadas, reduzem substancialmente as complicações micro e macro-vasculares, como ficou comprovado na Diabetes tipo 2 (DM2) pelo UKPDS.

Um dos obstáculos na redução das complicações crónicas deve-se ao início tardio da terapêutica, consequência da fase inicial assintomática e muitas vezes não diagnosticada da DM2. Este facto é comprovado pelas complicações micro-vasculares presentes em cerca de 20-25% dos doentes, na altura do diagnóstico. Por outro lado, a doença macro-vascular inicia-se na fase que precede a própria diabetes. É portanto desejável actuar no período pré-diabético, impedindo ou adiando o aparecimento da DM2.

Vários estudos (DaQing, Finish Diabetes Prevention, Swedish-Malmo, DPP, StopNDDM, TRIPOD, Xendos) já comprovam a eficácia de algumas terapêuticas na prevenção primária da DM2. A maior redução na incidência de DM2 obteve-se com medidas não farmacológicas – aumento da actividade física e terapêutica dietética (reduções de 50 a 60%) comparativamente às reduções obtidas com as terapêuticas farmacológicas mais eficazes (metformina – 31%, acarbose – 25%, troglitazona – 55%, orlistat – 37%).

Para maior eficácia na prevenção primária, estas medidas devem ser especialmente dirigidas a indivíduos com risco elevado para a DM2: indivíduos com pré-diabetes (alteração da glicemia de jejum ou intolerância à glucose oral), mulheres com diabetes gestacional prévia, indivíduos com síndrome metabólica ou história familiar de DM2.

Já em presença de DM2, atrasar a sua evolução, diminuindo o aparecimento das complicações tardias, apenas se obtém quando o diagnóstico é precoce e a terapêutica inicial é eficaz e bem tolerada. Os indivíduos com risco elevado para a DM2 devem realizar periodicamente rastreio laboratorial. Após diagnóstico de diabetes deve-se instituir de imediato, medidas farmacológicas associadas à dieta e exercício físico. As medidas gerais mostram ser insuficientes para a maioria dos diabéticos recém diagnosticados. A metformina é o fármaco de 1ª escolha – demonstrou ter benefícios acrescidos na redução (32%) do risco cardiovascular para além da sua eficácia na redução da morbilidade e mortalidade (42%) associadas à DM2 (UKPDS).

Qualquer terapêutica, no entanto só é mantida se for percebida como eficaz e bem tolerada pelo próprio diabético. O clínico deve ultrapassar o papel de prescriptor e ambicionar o de educador para que as terapêuticas sejam relevantes para os seus doentes.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Lisboa.

A DIABETES TIPO 2 – O ASSASSINO SILENCIOSO. COMO PREVENIR AS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES?

*Elisabete Rodrigues**, Ana Margarida Sousa*

A diabetes tipo 2 associa-se a um risco 2 a 4 vezes aumentado de doença cardiovascular, que constitui a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população. De facto, cerca de 80% dos doentes com diabetes tipo 2 morrem por um evento cardiovascular.

A diabetes tipo 2 além de ser um factor de risco independente para doença macrovascular, associa-se frequentemente a outros factores de risco, como obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia. Assim, os mecanismos responsáveis pela maior morbidade e mortalidade cardiovascular na diabetes mellitus são multifactoriais. Além da elevada prevalência de factores de risco convencionais, estão presentes outros mecanismos importantes como a insulino-resistência e hiperinsulinismo, hiperglicemia, hipercoagulabilidade, aterosclerose subclínica, insuficiência cardíaca congestiva, nefropatia e insuficiência renal.

Mas as alterações da tolerância à glicose e factores de risco tradicionais associados, tais como dislipidemia e hipertensão arterial, podem manifestar-se muitos anos antes do diagnóstico de diabetes mellitus, o que é facilmente explicável pelo papel central da insulino-resistência na fisiopatologia desta doença. Assim, obesidade, anomalia da glicemia em jejum, diminuição da tolerância à glicose e diabetes tipo 2 constituem um espectro contínuo de risco cardiovascular acrescido.

Actualmente, reflexo da elevada prevalência de obesidade, a diabetes tipo 2 atinge proporções de uma verdadeira epidemia, e segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, em 2025 prevê-se que haja 300 milhões de diabéticos em todo o mundo. Esta epidemia de diabetes implicará inevitavelmente uma epidemia de doença cardiovascular, com impacto significativo em termos económicos e de saúde pública.

Devido a estas proporções epidémicas de diabetes a nível mundial, a prevenção da diabetes mellitus pode ser a estratégia mais eficaz para prevenir as complicações cardiovasculares. Em particular recomendam-se as medidas de alteração do estilo de vida com aumento de actividade física e medidas dietéticas visando uma perda de peso de 5-10%, as quais demonstraram reduzir significativamente o risco de diabetes em doentes com hiperglicemia intermédia em vários estudos, nomeadamente o *Finnish Diabetes Prevention Study* e o *Diabetes Prevention Study* (DPP). Existe igualmente evidência que apoia o papel da intervenção farmacológica na prevenção da diabetes tipo 2, com fármacos como a metformina (DPP), acarbose (STOP-NIDDM) e tiazolidinedionas (DREAM-rosiglitazona). Num consenso recente da *American Diabetes Association* sobre rastreio de pré-diabetes recomendam-se medidas de modificação de estilo de vida para os doentes que tenham anomalia de glicemia de jejum (AGJ) e/ou diminuição de tolerância à glicose (DTG); contudo deve considerar-se a utilização de metformina (850 mg, 2x/dia) nos doentes que tenham simultaneamente AGJ e DTG bem como 1 ou mais dos seguintes critérios: a) idade < 60 anos; b) IMC $\geq 35\text{Kg/m}^2$; c) história de diabetes em familiar de 1º grau; d) Triglicédeos elevados; e) C-HDL baixo; f) Hemoglobina glicada (A1c) > 6%.

Nos doentes diabéticos a redução do risco aumentado de doença cardiovascular requer uma abordagem multifactorial, como se demonstrou no estudo STENO-2. De facto, a evidência disponível sugere que tal se consegue através do controlo glicémico intensivo e do tratamento agressivo de outros factores de risco cardiovascular, tais como dislipidemia, hipertensão e tabagismo. É necessário avaliar os factores de risco cardiovascular, pelo menos anualmente, e tratá-los intensivamente de acordo com as recomendações específicas.

Nos 2 quadros seguintes resumem-se os objectivos a atingir em doentes diabéticos sem e com doença cardiovascular.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João. Faculdade de Medicina

QUADRO 1 – Recomendações para diabetes tipo 2 sem doença cardiovascular

Variável	Objectivo
Modificação estilo vida	Educação estruturada
Cessaçao do tabagismo	Obrigatória
Pressão arterial	< 130/80 mmHg Disf. renal < 125/75 mmHg
HbA1c (DCCT standard)	≤ 6,5%
Glicose plasmática venosa	mmol/l mg/dl
Jejum	< 6.0 < 108
Pós-prandial (2 Horas)	< 7.8 < 140
Colesterol total	< 4.5 < 175
C-LDL	< 1.8 < 100
C-HDL	> 1.0 (M); >1.2 (F) >40; 46
Triglicéridos	< 1.7 < 150
Colesterol não HDL	< 130
Antiagregante	Sim (se existir 1+ factor risco CV) ou idade > 40 anos

QUADRO 2 – Recomendações para diabetes tipo 2 com doença cardiovascular

Variável	Objectivo
Modificação estilo vida	Educação estruturada
Cessaçao do tabagismo	Obrigatória
Pressão arterial	< 130/80 mmHg Disf. renal < 125/75 mmHg
HbA1c (DCCT standard)	≤ 6,5%
Glicose plasmática venosa	mmol/l mg/dl
Jejum	< 6.0 < 108
Pós-prandial (2 Horas)	< 7.8 < 140
Colesterol total	< 4.5 < 175
C-LDL	< 1.8 < 70
C-HDL	> 1.0 (M); >1.2 (F) >40; 46
Triglicéridos	< 1.7 < 150
Colesterol não HDL	< 100 mg/dl
Antiagregante	Obrigatório

BIBLIOGRAFIA

- ESC and EASD Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. Eur Heart Journal 2007; 28: 88-136.
- C. Berry, JC Tardif et al. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part I: Recent advances in prevention and non-invasive management. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 631-42.
- American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2007. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 1): S4-S21.
- D. Nathan, M. Davidson, R DeFronzo et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007; 30: 753-9.

Encontros com o Especialista (1)

COMO ACTUAR PERANTE O NÓDULO DA TIRÓIDE

Francisco Carrilho*

INTRODUÇÃO

Os nódulos da tiróide com diâmetro superior a 10-15 mm são um frequente problema clínico. A deficiência em iodo é, em grande parte do mundo, a principal causa do desenvolvimento de uma tiróide nodular. Nos países sem deficit de iodo as causas são de natureza genética e outras.

A prevalência dos nódulos da tiróide depende do método utilizado no diagnóstico. Quando o diagnóstico é feito pela palpação os nódulos da tiróide estão presentes em 4-7% da população nos países sem déficit de iodo; com a ecografia a prevalência dos nódulos da tiróide é muito maior, sendo positiva em 30-50% da população.

Apenas 5-10% dos nódulos da tiróide são malignos e o risco de malignidade é igual para nódulos do mesmo tamanho, sejam ou não palpáveis.

O principal objectivo na avaliação dos nódulos da tiróide é identificar os nódulos com alto risco de serem carcinomas da tiróide e, por isso, necessitarem de tratamento cirúrgico, de tratamento com I^{131} , de tratamento médico e também do seguimento e avaliação periódicas.

DIAGNÓSTICO

História e Exame Físico

Há poucos factores de risco para o cancro da tiróide que possam ser identificados através da história pessoal e do exame físico. O único verdadeiro factor de risco conhecido é a exposição a radiações ionizantes durante a infância. Os outros são: idade antes dos 20 anos ou depois dos 60 anos, sexo masculino, história familiar de carcinoma da tiróide, rouquidão ou crescimento rápido do nódulo.

O exame físico do nódulo da tiróide deve incluir avaliação das dimensões, consistência e fixação a estruturas adjacentes; deve também ser feita a pesquisa de adenopatias cervicais. A avaliação clínica não permite o diagnóstico diferencial benignidade *versus* malignidade.

Historicamente acreditava-se que o nódulo único tinha maior risco de malignidade do que o bócio multinodular. Contudo múltiplos estudos têm demonstrado que o nódulo único ou o bócio multinodular têm igual prevalência de malignidade.

Avaliação Laboratorial

A TSH é o primeiro doseamento a fazer. Se a TSH é normal ou está aumentada deverá ser feita uma citologia aspirativa do nódulo. Se a TSH é inferior ao normal é necessário fazer um cintigrama da tiróide para saber se o nódulo é hiperfixante, normofixante ou não fixante. O doseamento, em rotina, da calcitonina e tireoglobulina não está indicado.

Imagiologia

A ecografia é o exame mais utilizado pois é barato, com boa capacidade de resolução e de fácil acesso. Raramente é necessário recorrer a outros exames como tomografia ou ressonância magnética.

Há características ecográficas do nódulo da tiróide que são mais frequentes quando o nódulo é maligno: hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, ausência de halo e vas-

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital da Universidade de Coimbra

cularidade intranodular. Nenhuma das características ecográficas tem suficiente sensibilidade e especificidade capazes de fazerem o diagnóstico de malignidade. A ecografia não pode, em caso algum dispensar a citologia aspirativa que é indispensável na avaliação do nódulo da tiróide. A ecografia é também frequentemente utilizada para fazer a citologia aspirativa ecoguiada. Esta técnica está indicada e é particularmente útil nos nódulos não palpáveis, nas citologias aspirativas previamente não diagnósticas e nos nódulos quísticos.

Na era da ecografia a cintigrafia do nódulo da tiróide está limitada à avaliação da funcionalidade do nódulo. O I^{131} indica a capacidade do nódulo em transportar e organificar o iodo enquanto o tecnésio apenas reflete a capacidade de transporte do iodo. Em geral os nódulos quentes hiperfixantes são benignos e não requerem citologia aspirativa. Já os nódulos iso ou hipofixantes necessitam da citologia aspirativa para o diagnóstico diferencial benignidade/malignidade.

Citologia Aspirativa

A citologia aspirativa é indispensável no estudo da grande maioria dos nódulos da tiróide. Tem sensibilidade e especificidade muito altas no diagnóstico diferencial malignidade/benignidade o que permitiu uma redução muito significativa no número de tiroidectomias totais para tratamento do nódulo da tiróide e a identificação mais precisa e electiva dos nódulos malignos.

A prática regular na aspiração do nódulo e a colaboração de um citologista experiente são muito importantes para a obtenção de bons resultados. O diagnóstico citológico pode ser apresentado de diferentes formas mas em regra classifica os nódulos em quatro categorias: nódulo benigno (60-70%), tumor folicular e suspeito de malignidade (15-20%), maligno (5-10%) e insuficiente para diagnóstico (10-20%). O diagnóstico de tumor folicular representa a maior limitação da citologia aspirativa pois não é citologicamente possível, nestes casos, fazer o diagnóstico diferencial malignidade/benignidade. O diagnóstico de carcinoma folicular requer que se prove a invasão vascular ou capsular que apenas o exame histológico após tiroidectomia permite. Também o diagnóstico citológico de suspeito de malignidade obriga a tiroidectomia.

TRATAMENTO

O tratamento cirúrgico está indicado nos nódulos com diagnóstico citológico de malignidade, de tumor folicular e de suspeito de malignidade. Quando o diagnóstico citológico é de insuficiente a citologia deverá ser repetida de preferência ecoguiada. Se persiste o diagnóstico de insuficiente está indicada a cirurgia.

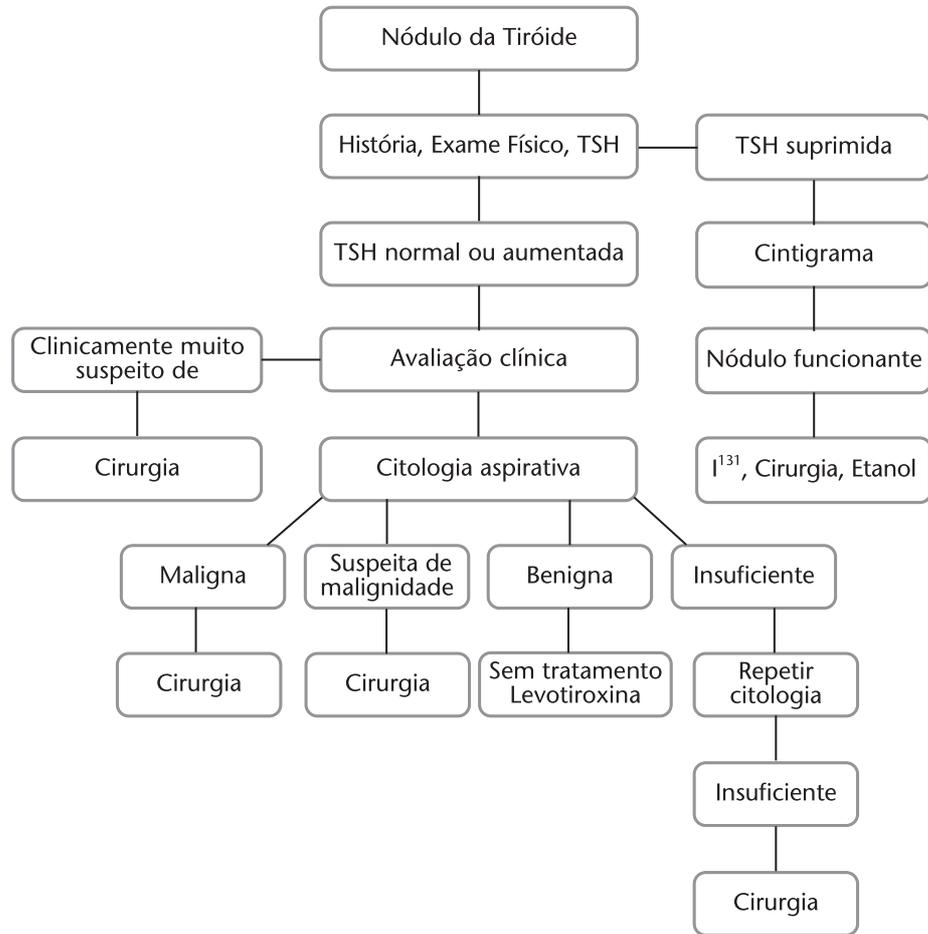
Nos nódulos com diagnóstico citológico de benignidade há 5% de falsos negativos pelo que se recomenda vigilância médica e ecografia periódicas com repetição da citologia aspirativa se o nódulo crescer.

O tratamento médico com levotiroxina para redução das dimensões é historicamente recomendado para o tratamento do nódulo da tiróide com doseamentos normais da TSH e T4 livre. No entanto diversas meta-análises têm demonstrado a reduzida capacidade da levotiroxina na redução das dimensões do nódulo da tiróide. A possível eficácia da levotiroxina obriga à utilização de doses que suprimem a TSH o que reduz a densidade mineral óssea e aumenta o risco de fibrilhação auricular, principalmente em populações idosas. Apenas se aconselha a utilização da levotiroxina por um curto período de tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-141.
2. Utiger R. The multiplicity of thyroid nodules and carcinomas. *NEJM* 2005; 352, 23: 2376-2378.
3. Hegedus L. The thyroid nodule. *NEJM* 2004; 351, 17: 1764-1771.

Algoritmo no Diagnóstico e Tratamento do Nódulo da Tiróide



Encontros com o Especialista (1)

COMO PREVENIR AS LESÕES DO PÉ DIABÉTICO

E. Vinha*, A.I. Oliveira*, N. Faria*, P. Folhadela*

Estima-se que actualmente existam mais de 150 milhões de diabéticos em todo o mundo e com tendência para aumentar, constituindo já uma autêntica epidemia. O Pé Diabético, a complicação crónica da diabetes mellitus que mais internamentos provoca, com internamentos geralmente bastante prolongados, terminando muitas vezes na amputação dum membro inferior ou parte dele, representa um enorme peso para o doente, para a sua família e para a sociedade, com todos os custos económicos e sociais daí resultantes.

Em doentes diabéticos mais de 80% das amputações não traumáticas dos membros inferiores são precedidas de úlcera. Para o aparecimento desta úlcera contribuem duas entidades importantes: a neuropatia e a isquemia. No entanto quer o pé neuropático quer o pé neuroisquémico normalmente não ulceram de modo espontâneo. Necessitam da contribuição dum factor extrínseco (uso dum sapato inadequado) ou intrínseco (existência duma deformidade). Com programas de rastreio e tratamento adequados a grande maioria das amputações pode ser evitada. A redução do risco da neuropatia consegue-se com uma adequada compensação glicémica. A prevenção da isquemia, para além do controlo glicémico, depende também do tratamento da hipertensão arterial, da dislipidemia e da abstenção tabágica. A importância do terceiro factor, extrínseco ou intrínseco, minimiza-se com uma educação terapêutica eficaz em relação aos cuidados a ter com os pés e com uma distribuição adequada das pressões de apoio anormais, condicionadas pelas deformidades existentes, através do uso de calçado apropriado, muitas vezes com a ajuda de palmilhas ajustadas a essas deformidades.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João

18|05|2007 · SEXTA-FEIRA

AVANÇOS NA TERAPÊUTICA DA OSTEOPOROSE

Davide Carvalho*

A osteoporose resulta de uma perda do equilíbrio do normal processo acoplado de absorção/reabsorção. A maioria dos fármacos usados no tratamento da osteoporose é anti-reabsortivo (estrogénios, SERMS, bifosfonatos). Recentemente, a teriparatida, análogo da PTH, foi o 1º estimulante da formação. O ranelato de estrôncio (RE) é inovador e único com duplo mecanismo de acção. O RE, um fármaco activo por via oral consistindo de 2 átomos de estrôncio estável e uma metade orgânica (ácido ranélico), aumenta a formação óssea e inibe a reabsorção óssea em animais. Num ensaio clínico a 2 anos de 353 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose e pelo menos uma fractura vertebral que foram aleatoriamente distribuídas para RE ou placebo, a densidade mineral óssea da coluna lombar aumentou de forma dose-dependente (o efeito máximo foi observado com a maior dose usada, 2 g/dia. No segundo ano do estudo, o risco de novas fracturas vertebrais diminui no grupo das 2 g/dia. Num 2º ensaio dos mesmos investigadores, 1649 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose e pelo menos uma fractura vertebral foram aleatoriamente distribuídos para receber ranelato de estrôncio (2 g/dia) ou placebo durante 5 anos [73]. O risco de novas fracturas vertebrais foi diminuído significativamente em 41% no período de avaliação aos 3 anos (21 versus 33 %; RR=0,59, IC 95% 0,48; 0,73; número de indivíduos necessário tratar para prevenir uma fractura=9). Para além disso, a densidade mineral óssea aumentou 14 e 8% na coluna lombar e colo de fémur, respectivamente, comparado com o placebo. Mais doentes no grupo do RE tiveram diarreia (6 versus 4%), mas tal desapareceu aos 3 meses de terapêutica, e não houve diferenças na incidência de outros efeitos adversos graves. Num ensaio maior de 5091 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose aleatoriamente distribuídas para RE (2 g/dia) ou placebo, o risco relativo de fracturas não vertebrais foi diminuído em 16% no grupo tratado com estrôncio. Num grupo de alto risco (*score T* <-3,0 ao nível basal), o risco relativo de fracturas vertebrais e da anca foram diminuídos em 39 e 36%, respectivamente, com estrôncio comparado com placebo. Quando os investigadores juntaram estes com os anteriormente publicados 2, calcularam o efeito do estrôncio era independente da DMO basal, idade, tabagismo, ou número de fracturas vertebrais. Uma meta-análise de 4 ensaios (incluindo os 3 descritos) concluíram que há evidência que o ranelato de estrôncio é eficaz na redução de fracturas vertebrais, e não vertebrais. Aos 5 anos, no estudo SOTI, o RE reduz o risco de novas fracturas vertebrais em 33% (RR=0,67; IC95% [0,55;0,81] $p<0,001$). No estudo TROPPOS demonstrou uma redução de 24% nas fracturas vertebrais (RR 0,76, IC 95% [0,65;0,87], $p<0,001$) e 15% das não vertebrais (RR0,85, IC 95% [0,77;0,99], $p=0,03$). Em conclusão, o ranelato de estrôncio é uma terapêutica de primeira linha, eficaz e bem tolerada para tratamento de mulheres com osteoporose estabelecida.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João

CLINICAL MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETIC PATIENTS:

A NEW AND INDEPTH PERSPECTIVE

*Alberto de Leiva**

DM-2 is a chronic disorder of glucose homeostasis characterized by hyperglycemia and impaired insulin action with abnormal insulin secretion as well as increased rates of hepatic glucose production. Multiple genetic abnormalities and ethnic variation may be involved, as well as environmental factors related to life style. Increased BMI and central fat are associated with increased risk of DM-2. Lack of fiber intake, and high glycemic index are influential nutritional factors. The risk of DM may be reduced in people with IGT with weight loss, diet and physical exercise. Metformin (500-2550 mg/día) achieved a 32% of risk reduction for diabetes complications, a 42% RR for diabetes –related death, and a 36% RR for all cause-mortality (UKPDS, 1988). It is recommended as the first-line oral agent for use in DM-2; it reduces HbA1c by 1-2%. All second-generation sulfonylureas reduce glucose levels and are comparable in efficacy, lowering HbA1c by 1-2%. Insulin therapy should not be delayed in DM-2. There is not evidence indicating that the use of insulin increases CV risk (UKPDS).

Both men and women across all age groups with diabetes are at 2-4 times higher risk of death from CVD. Plasma glucose predicts development of CVD. Each 1% rise in HbA1c is associated with 15% increased in the incidence of MI. Microalbuminuria is associated with CVD. Aspirin reduces CV events like in non-diabetic subjects. It is recommended to achieve LDL-c levels < 100 mg/dL (2.6 mmol/L). The use of statins is effective in primary and secondary interventions. Lowering TG and raising HDL with fibrates may also reduce CV events. Thrombolytic therapy reduces mortality after acute MI in diabetic subjects. Primary angioplasty appears to be superior to thrombolysis in diabetic patients with MI. Patients with DM-2 are at increased risk of surgical complications, restenosis, death after coronary bypass graft. In diabetic patients with multivessel coronary disease, CABG is recommended over angioplasty. The use of IIT after MI reduces mortality in DM-2 by 29%, although does not prevent recurrent MI (DIGAMI, 1995). IT prevents the development of progressive retinopathy in DM-2. Control of BP reduces the rate of progression of retinopathy and visual loss in 30% by people with DM-2. Patients older than 40 with severe NPDR will benefit from photocoagulation (UKPDS). Focal photocoagulation reduces future visual loss in patients with macular edema, regardless of the severity of NPDR. Currently there are not pharmacologic therapeutic modalities that reverse or cure diabetic neuropathy. With IT detectable neuropathy is reduced in patients with DM-2. Amitriptyline, nortriptyline, and desipramine are useful in the treatment of painful neuropathy. Tricyclic antidepressants are also useful for the treatment of pain secondary to lumbar plexopathy. Gabapentin, phenytoin, carbamazepine and capsaicin are effective in controlling painful neuropathy. Mexiletine is also effective in high doses (up to 675 mg/d). Determination of microalbuminuria shows a high sensitivity and specificity for screening purposes. In DM-2, hypertension precedes diabetic nephropathy by years, and proteinuria is frequently present at diagnosis. Approximately 12-20% of all renal biopsies performed in patients with DM-2 with proteinuria are due to non-diabetic etiology. Tight glycemic control leads to a 33% RR reduction for the development of macroalbuminuria in DM-2. Metaanalysis on the effect of BP control on proteinuria demonstrated that 10 mm Hg drop (ACE inhibitors) was adequate to show a significant reduction of proteinuria. Intensive BP control below 144/82 mm Hg led to RR of microalbuminuria over 6 years (UKPDS). Common recommendations point out the adjustments of the management plan to achieve normal or near-normal glycemia with HbA1c < 7.0 – 6.5%. The achievement of these targets is not an easy task. Beta-cell failure in DM-2 is progressive, declining with time. About 50% of patients initially treated with SU will require insulin therapy by 6 years,

*Professor of Medicine. Dpt of Endocrinology and Diabetes. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma. Barcelona, Spain

and almost 80% will need insulin by 9 years. Both patients and physicians feel the misperception that starting insulin means personal failure. Reluctance to initiate insulin contributes to prolong periods of poor glycemic control and ultimate to increase the risk for diabetes complications. It happens, very often, that after initiating an insulin regimen is not efficiently titrated. When insulin is introduced, appropriate dietary advice to decrease caloric consumption is needed. In addition, an exercise programme will also help, not only to prevent weight gain, but as insulin sensitizer.

The majority of type 2 diabetic individuals do not achieve and/or maintain glycemic targets. Reluctance to early initiation of insulin, limitations of traditional therapeutic regimens, psychological barriers to insulin treatment, are main implicated factors. Innovative management approaches are needed to increase the effectiveness of treatment. Advances in new organizational aspects of diabetes care may be demonstrated successful. Frequent insulin adjustments, information technology and computer decision models, continuous communication between patient and health care providers may substantially contribute to improvement of HbA1c in the next future.

INCRETIN AND GLUCOSE CONTROL FROM CONCEPT TO CLINICAL APPLICATION

Carolyn F Deacon*

Incretins are hormones released by endocrine cells in the small intestine following food ingestion, which enhance meal-stimulated insulin secretion. In man, the two main incretin hormones are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Together, they are responsible for the incretin effect, which is the phenomenon whereby orally administered glucose stimulates insulin secretion to a greater extent than glucose given intravenously to produce identical elevations in blood glucose levels. In healthy humans, the incretin effect accounts for up to 70% of the rapid postprandial insulin response. GLP-1 stimulates insulin secretion glucose-dependently, meaning that its effect becomes less as normoglycaemia is approached. In addition to its effects on insulin secretion, GLP-1 enhances all steps in insulin biosynthesis and up-regulates the expression of the insulin gene as well as the expression of other genes essential for β -cell function. It has trophic effects on β -cells, stimulating replication and differentiation and inhibiting apoptosis, and in experimental animals, this results in increased β -cell mass. GLP-1 inhibits glucagon secretion, also glucose-dependently, so that hepatic glucose production is reduced. In the gastrointestinal tract, GLP-1 decelerates the rate of gastric emptying, resulting in a slower delivery of nutrients for absorption and thereby minimising postprandial glucose excursions. Furthermore, it has effects on satiety and appetite, leading to a reduction in food intake and, in the longer term, to body weight loss. Like GLP-1, GIP also glucose-dependently stimulates insulin secretion and has proliferative and anti-apoptotic effects on the β -cell, but it does not inhibit glucagon secretion and has little effect on gastric emptying or food intake.

Type 2 diabetes is a progressive disease, characterised by both α - and β -cell dysfunction. The resultant inappropriate pancreatic islet hormone secretion relative to prevailing blood glucose concentrations, in the setting of insulin resistance, leads to further deterioration in islet function and results in progressive hyperglycaemia. In type 2 diabetes, the incretin effect is diminished, such that both the enhancement of insulin and the suppression of glucagon secretion by oral glucose is impaired. Secretion of GLP-1 in response to food is decreased, whereas secretion of GIP is relatively normal (or only slightly impaired). Furthermore, the actions of the incretin hormones are also reduced. The effects of GLP-1 are preserved, although its potency is reduced, while the effects of GIP are absent (or grossly impaired). These defects are believed to arise largely as a consequence, rather than a cause, of diabetes. Nevertheless, despite its lower potency, administration of exogenous GLP-1 to patients with type 2 diabetes can restore β -cell sensitivity to glucose so that glucose-induced insulin secretion and glucose homeostasis is improved. This, together with the inhibition glucagon secretion, leads to beneficial effects on glucose homeostasis.

Native GLP-1 cannot be used therapeutically because it is rapidly degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Two approaches to overcome this drawback are the development of longer-acting analogues of GLP-1 which are resistant to DPP-4 cleavage (the incretin mimetics), and the use of inhibitors of DPP-4 to enhance levels of the endogenously secreted active incretins (the incretin enhancers). Both approaches can be described as incretin-based, and they correct the impaired insulin and inappropriate glucagon secretion to improve the insulin: glucagon ratio, thereby enhancing glucose uptake and reducing hepatic glucose output. Both fasting and postprandial glucose concentrations are targeted, giving clinically meaningful reductions in glycated haemoglobin. Moreover, because these actions are glucose-dependent, any risk of hypoglycaemia is minimised. β -cell function (as assessed by indices of insulin secretion, measures of β -cell sensitivity, proinsulin: insulin ratio, homeostasis model assessment [HOMA- β]) also improves, and insulin

*Department of Medical Physiology, Panum Institute, University of Copenhagen, Denmark.

sensitivity increases, although this is likely to be secondary to reductions in glucolipotoxicity and associated general improvements in metabolism. Additionally, the incretin-based approach may have the potential to affect β -cell mass, although this has so far only been demonstrated in preclinical studies. Nevertheless, despite the similarities between the two approaches, there are also fundamental differences between them. The analogues are peptides which must be given by subcutaneous injection, whereas the inhibitors are small molecules suitable for oral administration. The analogues target selectively the GLP-1 receptor, while the inhibitors enhance concentrations of both endogenously secreted incretins. Analogue administration raises agonist plasma concentrations into the pharmacological range, in contrast to the 2-3-fold increase in active GLP-1 and GIP seen after DPP IV inhibition, and whereas the analogues result in sustained high peripheral plasma concentrations, the inhibitors enhance the normal diurnal release pattern (tonic basal secretion with peaks associated with meal times). This means that DPP IV inhibitors are likely to potentiate the physiological role of the incretins, whereas the analogues may take advantage of the more pharmacological actions of GLP-1, and may explain why delayed gastric emptying, weight loss and some side effects (e.g. nausea, diarrhoea) are seen with the analogues but not the inhibitors. Compounds from both classes have recently been approved for treatment of type 2 diabetes.

SITAGLIPTINA: UM INIBIDOR SELECTIVO DO DPP-4 PARA O TRATAMENTO DA DIABETES T2

*Manuela Carvalho**

Os inibidores da dipeptil-peptidase-4, representam uma nova classe terapêutica na DMT2, bem tolerada eficaz e de posologia confortável (toma única diária). A sitagliptina é um inibidor altamente selectivo da enzima de degradação DPP-4, que inibe de forma dose dependente a actividade da DPP-4, permitindo um aumento do GLP-1 e do GIP endógenos. Esta acção permite uma estabilização das formas activas destas hormonas (incretinas). Estudo em pessoas com DMT2 concluíram que os inibidores da DPP-4 permitiam diminuir o aumento da glicemia nos períodos pós-prandiais, a glicemia do jejum e a hemoglobina glicada (A1c). Estas acções foram conseguidas em períodos de 12 e 24 semanas, sem efeitos secundários, com baixa incidência de crises de hipoglicemia, e com efeito neutral sobre o peso. Vários estudos realizados até ao momento demonstraram a eficácia da sitagliptina (Januvia®), em monoterapia, em terapia conjunta com a metformina e glitazonas. Estudos feitos em comparação com sulfonilureias mostraram que a sitagliptina não era inferior ao comparador, nem interferia com a acção deste. Em nenhum dos estudos efectuados foram encontrados efeitos adversos superiores aos do placebo. Igualmente foi estudado o padrão de secreção de insulina, tendo sido evidenciado o seu incremento, avaliado através dos níveis de péptido C, e dos modelos matemáticos HOMA-B e QUICKI. A sitagliptina é o único inibidor da DPP-4 aprovado pela FDA (Outubro, 2006) e pela EMEA (Março, 2007) para ser utilizado na DMT2 em monoterapia ou em combinação com a metformina e glitazonas em dose oral única de 100 mg/dia.

*Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. HUC.

OBJECTIVOS DO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA

*Isabel Paiva**

Os objectivos do tratamento da acromegalia são de vários níveis:

- remoção total do adenoma
- normalização da secreção hipofisária
- regressão total das alterações induzidas pela hipersecreção hormonal (dismorfias, organomegalias e perturbações metabólicas)
- recuperação da normal esperança de vida

As armas de que dispomos para atingir estes objectivos são: a cirurgia, os fármacos e a radioterapia.

A remoção cirúrgica de um adenoma não invasivo permite com frequência a descompressão das estruturas neurológicas vizinhas e a recuperação funcional da função hipofisária. A normalização da secreção de GH leva, ao longo de meses ou anos, à regressão progressiva das alterações clínicas, inclusivamente das fisionómicas, que poderão ser totais se tiverem sido pouco acentuadas e de duração relativamente curta.

Nos casos de adenomas invasivos, a possibilidade de remoção total é mais reduzida, tendo a cirurgia eventualmente como único objectivo a redução da massa tumoral.

Nestes casos, antes ou após a cirurgia é indicada a utilização de fármacos com capacidade de redução da secreção hormonal e também do volume do tecido tumoral: os análogos da somatostatina e os agonistas dopaminérgicos. O objectivo é trazer os níveis de GH e IGF1 para os limites da normalidade, melhorando a sintomatologia do doente e reduzindo a probabilidade de complicações de longo prazo, nomeadamente decorrentes de patologia cardiovascular, osteoarticular, neoplásica e metabólica (particularmente a diabetes).

Nos casos resistentes a todas estas abordagens terapêuticas, em que a secreção hormonal se mantém elevada ou em que o adenoma mantém crescimento, a opção restante é a radioterapia (incluem-se também neste grupo os doentes com contra-indicação à cirurgia ou aos fármacos referidos e também aqueles que os recusam). Aqui, os objectivos são a redução progressiva da secreção hormonal e do volume do tecido tumoral. Sabe-se que esta evolução demorará meses ou anos e que poderá levar à insuficiência da secreção ante-hipofisária concomitantemente com persistente anomalia da secreção de GH, quer devido a níveis ainda elevados, quer já insuficientes.

Durante o período de espera da eficácia da radioterapia poderá ser necessário manter terapêutica farmacológica, nomeadamente com utilização de antagonistas da hormona de crescimento. Estes, através do bloqueio a acção da GH reduzem de modo acentuado os níveis de IGF1, e permitem o controlo da maioria dos seus efeitos sistémicos.

Conclui-se pois, que os objectivos do tratamento da acromegalia dependem muito da situação na altura do diagnóstico. Torna-se evidente a enorme importância da suspeita clínica por parte de todos os que podem eventualmente ser chamados a tratar estes doentes, nomeadamente na valorização dos vários tipos de queixas decorrentes das complicações motivadas pelo excesso da GH.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra

ACROMEGALIA HÁ NOVIDADES NO TRATAMENTO MÉDICO? Fátima Borges*

A Acromegalia é uma doença rara (prevalência em Portugal calculada em cerca de 70 a 80 casos por milhão). Resulta do excesso de produção de hormona de crescimento e de IGF1, habitualmente secundária à presença de um tumor hipofisário. Para além dos efeitos compressivos do tumor os doentes apresentam alterações marcadas a nível da aparência e morbilidades tais como alterações ósseas, hipertensão arterial e diabetes mellitus, entre outras. Esta doença apresenta uma mortalidade aumentada predominantemente associada à doença cardiovascular. Estudos recentes tendem a mostrar uma normalização na mortalidade quando se reduz os níveis da hormona de crescimento para valores inferiores a 2,5 ng/ml.

É vital em cada doente com acromegalia definir cuidadosamente um plano de tratamento na tentativa de descomprimir o tumor, aliviar os sintomas sistémicos e tratar os factores de risco cardiovasculares reduzindo assim a mortalidade.

Os consensos internacionais mais recentes continuam a definir como primeira linha de tratamento a cirurgia. No entanto, outros estudos têm revelado que o tratamento médico como primeira opção não deverá ser excluído principalmente nos doentes em que as características do tumor impedem uma provável cura cirúrgica, nos doentes com co-morbilidades que possam por em risco a vida e nos casos de recusa. A radioterapia externa hipofisária usada desde há muitos anos no tratamento complementar da acromegalia tem-se revelado eficaz no controlo da secreção da GH. No entanto os riscos de alterações na visão, tumores cerebrais secundários e efeito sobre as áreas cognitivas bem como o hipopituitarismo devem ser pesados com cuidado quando tratamos doentes com uma sobrevida esperada longa.

Desde os anos cinquenta que o tratamento médico destes quadros começou a ser considerado. Os estrogéneos, única arma terapêutica desses primeiros tempos não se revelaram eficazes. Nos anos setenta surgiram os agonistas dopaminérgicos que normalizam os valores de GH apenas numa reduzida percentagem de doentes, principalmente os que apresentam valores basais mais baixos. A introdução mais recente de um novo dopaminérgico, a cabergolina, constitui uma melhoria no controlo dos valores, normalizando-os no entanto apenas numa reduzida percentagem. Com a identificação da somatostatina, surgiu a possibilidade de desenvolvimento de agonistas desta hormona que tem vindo a constituir um forma eficaz de controlo da GH e IGF1 em pelo menos 60% dos doentes.

O antagonista do receptor da GH (GHR) é a mais recente modalidade terapêutica no tratamento da acromegalia. Trata-se de um molécula de GH alterada que fixando-se nos receptores suprime a respectiva activação com a consequente inibição da produção de IGF1. Em doses progressivamente crescentes é possível obter-se normalização dos valores de IGF1 em 97% dos casos.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – HGSA

ALGUMAS TEORIAS E FACTOS DO ENVELHECIMENTO

*Henrique Almeida**

No envelhecimento há uma redução progressiva da capacidade funcional de organismos, células e também moléculas. Apesar da observação generalizada deste fenómeno, a sua explicação, gerou muitas teorias, algumas mecanísticas, tais como a do antagonismo pleiotrópico, a do “disposable soma”, a dos radicais livres e, recentemente, a da fiabilidade dos sistemas.

Não obstante o seu valor, é fundamental objectivar a redução funcional, que se estabelece depois da 3^a-4^a década de vida. Diversos estudos funcionais, analíticos, histológicos e outros, mostram que os máximos se atingem de facto nessa ocasião.

Às células e organismos, o envelhecimento impõe um limite à longevidade e esta torna-se o dado objectivo mais simples de avaliar. Os sistemas com envelhecimento acelerado ou com envelhecimento retardado (isto é, longevidade aumentada) são por isso bons exemplos de estudo. Para um caso e outro, em seres humanos, outros mamíferos e seres tão simples como leveduras, nemátodes e moscas, evidenciaram-se factores genéticos subjacentes à longevidade. Algumas doenças humanas cursam com longevidade muito reduzida à custa da inactivação de alguns genes; em outros seres, algumas estirpes têm longevidade aumentada ou diminuída em consequência da inactivação ou da sobre-expressão de genes, por vezes manipulados para o efeito. Muitos genes do envelhecimento assim chamados, codificam proteínas com acções modestas em pontos discretos do metabolismo celular. Tal facto veio dar enorme projecção ao estudo de pequenas moléculas, como sirtuinas e outros péptidos. Em linha com estes achados, o único meio de prolongar a vida sem manipulação genética é a restrição calórica, amplamente testada em várias espécies. Os estudos em seres humanos produziram resultados condizentes, apoiando a hipótese de que a atenuação dos processos metabólicos parece ser a causa subjacente à longevidade.

*Laboratório de Biologia Celular e Molecular, Faculdade de Medicina do Porto. Instituto de Biologia Molecular e Celular, IBMC, Porto.

PSICOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

Miguel Pereira

O envelhecimento da população é um fenómeno que abrange praticamente todos os países e na consolidação da sua génese estão os avanços da Medicina, o aumento da esperança de vida e a diminuição da natalidade.

A psicologia do envelhecimento aborda o ser humano e compara a estrutura e o funcionamento dos diferentes domínios psicológicos da criança, do adulto e do idoso, estudando também a senescência e a senilidade. Porém, o que é, e quando se inicia o envelhecimento? Segundo Fontaine (2000), “O envelhecimento é um processo diferencial (muito variável de indivíduo para indivíduo) que revela simultaneamente dados objectivos (degradações físicas, diminuição tendencial dos funcionamentos perceptivos e mnésicos), e também dados subjectivos que constituem de facto a representação que a pessoa faz do seu próprio envelhecimento”. Atendendo a isto, poder-se-á considerar a existência de vários tipos de envelhecimento e de várias idades que poderão demarcar o seu início. Mas na generalidade o envelhecimento inicia-se com a perda do papel de agente activo e trabalhador, e é já comum encontrar na literatura expressões do tipo: velhos-novos dos 65 aos 75 anos, velhos-médios dos 76 aos 85 anos, e velhos-velhos a partir dos 85 anos. Contudo, o factor idade, por si só, pode ser portador de alguma controvérsia, visto depararmo-nos por vezes, com pessoas com a mesma idade cronológica e diferentes estados de velhice. Este facto levou Birrem e Cuningham (1985) a considerar que um indivíduo não tem uma, mas sim três idades distintas: a idade biológica, a idade social, e a idade psicológica.

O ramo da Psicologia que se debruça sobre o envelhecimento vai buscar muitos conhecimentos à Neurologia, e aos processos neurológicos, para tentar analisar de que forma estes se repercutem nas representações do indivíduo e conseqüentemente nos seus comportamentos. Como tal, ao falarmos de envelhecimento psicológico temos necessariamente de abordar o envelhecimento do sistema nervoso, desde o nível molecular, e o aparecimento de placas senis, até ao nível estrutural, com a rarefacção dendrítica e a mortalidade neuronal. É essencial ter em atenção também o envelhecimento perceptivo, nomeadamente, na audição, na visão e no equilíbrio, e de que forma afectam o aspecto psicológico e social do indivíduo. E conjuntamente o envelhecimento da memória, concretamente, que tipo de memória poderá ficar mais afectada com o avançar da idade. Em consequência de alguma perda de funcionalidade das referidas estruturas, dever-se-á dar respectiva importância ao envelhecimento da inteligência. A inteligência, por si só, é inconsensual na sua definição, contudo, poderá ser descrita como: ... “a adaptação de meios à realização de uma finalidade”. O que significa que poderá unicamente ser avaliada em contextos sociais específicos. A literatura apresenta diferenças, pelo envelhecimento, no que concerne ao QI de desempenho em detrimento do QI verbal, forçando assim ao nascimento de um modelo bifactorial de inteligência cristalizada e inteligência fluida. Se a inteligência tem uma definição difícil o que dizer da personalidade. A personalidade é um conceito multiforme, e se esta envelhece ou não, poderá ser analisado à luz da várias abordagens: psicométrica, que nos relata existir uma provável estabilidade de traços com o envelhecimento; a desenvolvimentista de Erickson e Loevinger, que descreve mudanças estruturais de estádio para estádio e de que forma as crises são ou não ultrapassadas; e por fim as abordagens sociocognitivas, repercutidas essencialmente na perda de papéis verificada pelo sujeito envelhecido até que atinge esse estado fascinante e paralelamente angustiante que é a morte.

BIBLIOGRAFIA

- Fontaine, R. (2000). *Psicologia do Envelhecimento*. Lisboa. Climepsi Editores.
- Birrem, J Cunningham W. (1985). *Research on the psychology of aging: principles, concepts, and theory*. in R. Fontaine (Ed.) *Psicologia do Envelhecimento*. Lisboa. Climepsi Editores.
- Oléron P. (1994). *L'intelligence*. in R. Fontaine (Ed.) *Psicologia do Envelhecimento*. Lisboa. Climepsi Editores.

¹*Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João. Porto.*

REPERCUSSÕES ENDÓCRINAS DO ENVELHECIMENTO

Joana Queirós* e Ângela Magalhães*

O progresso dos cuidados médicos, nomeadamente das terapêuticas anti-infecciosas, medidas de saúde pública e vacinação, aumentou dramaticamente a esperança de vida. No ano de 2030 prevê-se que a população com mais de 65 anos represente 20% da população mundial.

Os sistemas fisiológicos têm reservas substanciais nos indivíduos jovens, que o processo de envelhecimento e de intercorrências patológicas elimina gradualmente. Durante o envelhecimento, os sistemas endócrinos sofrem alterações anatómicas e funcionais, em diferentes alturas e com intensidades variáveis, dependendo do genótipo e fenótipo dos indivíduos.

O facto mais comumente encontrado neste processo é a diminuição do anabolismo, colocando-se a hipótese de que o envelhecimento tenha a sua génese na deterioração funcional do sistema endócrino, por alterações tanto a nível hormonal, como na resposta dos órgãos-alvo.

Algumas questões relevantes se levantam:

- Em que extensão o sistema endócrino se relaciona com a deterioração física?
- Poderá a terapêutica hormonal de substituição reverter ou lentificar este processo?
- Será que a terapêutica hormonal de substituição é segura e recomendável?

Dadas as patologias frequentemente co-existent e suas terapêuticas farmacológicas, as alterações dos níveis hormonais nos idosos podem ser devidas a mecanismos fisiológicos de adaptação. As medidas de correcção desses valores podem, por isso, ser prejudiciais.

A maioria dos sistemas endócrinos sofre alterações com o envelhecimento. Neste processo os três principais sistemas hormonais evidenciam diminuição funcional: os estrogénios (na menopausa) e a testosterona (na andropausa), a diidroepiandrosterona e o sulfato de diidroepiandrosterona na adrenopausa, e a hormona de crescimento e o *insulin-like growth factor I* na somatopausa. A mulher na menopausa sofre uma série de alterações hormonais que a terapêutica de substituição com estrogénios melhora, mas não resolve. No homem, o declínio da função gonadal é também atrasado pela terapêutica hormonal, mas os estudos não são tão numerosos como os realizados na mulher. Não existe ainda tratamento dirigido para a diminuição da actividade adrenal. O tratamento da diabetes tipo 2 no idoso e a prevenção das causas de insulino-resistência têm sido alvo de múltiplos estudos. Algumas destas terapêuticas, ao preservarem a função hormonal, poderão atrasar o início das síndromes de fragilidade do idoso.

*Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

19|05|2007 · SABADO

I Curso Pós-Graduado de Sexologia Clínica

INTRODUÇÃO

José Luís Medina¹

Os esteróides sexuais são os principais reguladores do comportamento sexual. A programação do comportamento sexual é em parte pré-natal na sua origem, com efeitos a longo prazo dos esteróides sexuais no SNC. No entanto, no ser humano há uma enorme influência do ambiente social na programação no período pós-natal. De facto, uma parte significativa da identidade do género e do comportamento sexual não é determinada exclusivamente por hormonas mas é também pela experiência individual pós-natal.

A diferenciação sexual começa com a diferença de sexo dos cromossomas estabelecida no momento da concepção.

No início do século vinte, as experiências então realizadas demonstraram que o processo de diferenciação sexual não fica completo com a formação dos genitais externos, mas que o cérebro, como substracto do comportamento sexual e não sexual, também intervêm na diferenciação sexual. Observações clínicas suportam a hipótese de que no desenvolvimento humano pré-natal, a diferenciação sexual do cérebro está sujeita aos efeitos dos androgéneos. O sistema nervoso central e o sistema endócrino representam o fulcro da maioria das alterações observadas nesta área do saber.

Esta rede de efeitos e consequências pode ser sede de doenças e alterações do funcionamento e do comportamento que se impõe abordar, em conjunto, por psiquiatras e endocrinologistas principais intervenientes clínicos nesta área tão nobre e tão complexa.

¹Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto › Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE
Presidente da SPEDM

DISFUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS E MASCULINAS (ENDOCRINOLOGIA)

*Serafim Rosas**

São identificáveis na actividade sexual duas componentes essenciais – O desejo sexual ou libido e a capacidade física de concretizar o desejo ou seja a potência. A normalidade de ambas é indispensável para o comportamento sexual normal.

Além de níveis adequados de desejo sexual, de testosterona e de outras hormonas (prolactina, hormonas tiroideias), são também requisitos para a consumação sexual, a integridade anatómica do pénis, fluxo arterial adequado, mecanismo veno-oclusivo eficaz e integridade das vias nervosas, somática e autonómica.

No homem, a frequência de actividade sexual acompanha os níveis de testosterona ao longo da vida, tendo o seu pico durante a terceira década da vida e declinando progressivamente.

A testosterona actua nas vias psicogéneas na indução da libido e tem acção primordial na síntese do óxido nítrico intrapeniano, indispensável para a erecção.

Níveis de testosterona subnormais acompanham-se de diminuição da libido e diminuição da frequência e qualidade da erecção.

Nos tecidos alvo, a testosterona sofre a redução em 5 dihidrotestosterona por acção da 5 redutase que constitui o metabolito que actua no núcleo. No tecido adiposo, a testosterona é parcialmente aromatizada sendo convertida em estradiol.

São as seguintes as doenças endócrinas que se acompanham de disfunção sexual:

Hipogonadismo (hipo e hipergonadotrófico), hiperprolactinémia, hipercortisolismo, hipotirodismo, hipertirodismo, Diabetes.

A diabetes constitui a principal causa de disfunção erétil na idade média da vida e será objecto da próxima comunicação.

Os hipogonadismos, hipo e hipergonadotrófico, revelam-se pela regressão dos caracteres sexuais secundários masculinos (diminuição dos pelos faciais, axilares e púbicos, atrofia muscular, etc.), e pela disfunção sexual (diminuição da libido e disfunção erétil), sendo revelados laboratorialmente por diminuição das gonadotrofinas hipofisárias (LH e FSH) – Hipogonadismo hipogonadotrófico, ou elevação – Hipogonadismo hipergonadotrófico.

O hipogonadismo corresponde a cerca de 10% dos casos de disfunção erétil.

Do estudo do hipogonadismo hipogonadotrófico faz parte a prova do LRH, prova do clomifeno e estudo imagiológico do hipotálamo e hipófise (TAC e RMN), com vista à determinação da localização da lesão (hipotálamo ou hipófise) e à sua etiologia (tumor, malformação congénita, etc.). A elevação de LH e FSH, com níveis baixos de testosterona e testículos pequenos e duros sugere o diagnóstico de síndrome de Klinefelter que deve ser confirmado por cariótipo.

A terapêutica substitutiva com testosterona restaura a libido e a potência. Doses suprafisiológicas não têm efeito benéfico.

A hiperprolactinémia é frequentemente diagnosticada no decurso de investigação de disfunção erétil. A hiperprolactinémia interfere com a secreção das hormonas libertadoras das gonadotrofinas (LRH) pelo hipotálamo e conseqüentemente hipogonadismo.

O quadro clínico é acompanhado de ginecomastia e galactorreia, sobretudo nos casos de prolactinoma, em que a PRL se encontra muito elevada.

No hipercortisolismo a disfunção erétil não domina o quadro clínico e o mesmo acontece no hipo e hipertirodismo.

No sexo feminino o hipogonadismo provoca alterações tróficas dos órgãos genitais, tornando e excitação sexual difícil e o coito doloroso.

*Endocrinologista › Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Sto. André, Leiria

A terapêutica esterogénica provoca melhoria trófica, restabelece a lubrificação vaginal e aumento da sensibilidade clitoriana.

A THS não melhora o desejo sexual. A testosterona, necessariamente em doses adequadas, associada à THS, em mulheres na menopausa pode melhorar o desejo sexual, sobretudo nos casos de menopausa cirúrgica em que os níveis de testosterona estão mais baixos.

BIBLIOGRAFIA

- Graça Vargas, Fátima Borges. Hormonas e comportamento sexual masculino. *Andrologia Clínica*, SPA, 433-455.
- A. Galvão Teles, Mário Mascarenhas. Andropausa – uma síndrome de deficiência progressiva de androgénios no envelhecimento masculino. *Andrologia Clínica*, SPA 457-472l.
- Goren. The age related decline of androgen levels in men. *Clinical significant? B J Urology* 1996; 78: 763-8.
- SI HR, Morley J E, Kaiser FE, et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12 month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Met* 1977; 82: 166 1-7.
- Tiefer L. The selling of “female sexual dysfunction”, *New perspectives in The Management of Female Sexual Dysfunction. Proceedings* 1999. Boston.

PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO SEXUAL ERÉCTIL

Alberto Galvão-Teles

Introdução

A disfunção sexual eréctil (DSE), ou impotência sexual, pode definir-se como a incapacidade, total ou parcial, de atingir ou manter uma erecção peniana, que permita uma relação sexual satisfatória. É a alteração sexual mais frequente do homem.

A sua etiologia pode ser psicológica ou orgânica. A DSE de causa orgânica acompanha-se sempre de ansiedade, depressão e perda de auto-estima.

Abordagem

É importante que antes da escolha da terapêutica se realize um diagnóstico completo da situação clínica do doente. Assim, deve verificar-se a existência de um quadro clínico que possa explicar ou acompanhar a DSE. São situações a pesquisar:

1. existência de uma doença psíquica; 2. sinais ou sintomas de uma doença endócrina, cardiovascular ou neurológica; 3. presença de uma doença sistémica; 4. prévia cirurgia pélvica ou cerebral; 5. ingestão de fármacos, álcool ou drogas ilícitas.

Princípios gerais

1. Deve tentar-se um diagnóstico, pois sempre que possível deve realizar-se um tratamento etiológico:

QUADRO – Terapêutica etiológica

Situação	Tratamento
· Alterações psicológicas depressão, ansiedade	· Tratamento psicológico Aconselhamento sexual
· Hipogonadismo	· Testosterona
· Hiperprolactinemia	· Bromocriptina, cabergolina
· Diabetes mellitus	· Antidiabéticos
· Doenças crónicas e consumptíveis	· Tratamento das causas
· Iatrogenia por fármacos	· Suspensão do fármaco
· Drogas ilícitas, álcool, tabaco	· Suspensão

2. Deve-se tentar identificar os factores de risco da DSE e intervir. Todos os factores associados a um mau estilo de vida são factores de risco da DSE, tais como: a obesidade, a má alimentação, o sedentarismo e o *stress*, bem como a utilização de fármacos, álcool, tabaco e drogas ilícitas.

3. Quando não se consegue fazer um diagnóstico da causa da DSE, deve iniciar-se o tratamento com um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil, tadalafil, verdenafil); é sempre importante o acompanhamento psicossocial (terapêutica de 1ª linha).

4. Se as terapêuticas anteriores não resultarem, são alternativas a injeção intracavernosa de fármacos vaso-activos (alprostadil-caverjet), os supositórios intra-uretrais de alprostadil (MUSE – não existente no mercado português) ou as bombas de vácuo (terapêutica de 2ª linha).

5. As opções cirúrgicas, quer a cirurgia arterial e venosa, quer as próteses penianas, devem ser a última escolha – quando todos os outros tratamentos falharem (terapêutica de 3ª linha). Estas terapêuticas invasivas devem ser discutidas com o doente, o cirurgião vascular e o urologista.

¹Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa › Chefe de Serviço do Hospital de Santa Maria › NEDO – Núcleo de Endocrinologia, Diabetes e Obesidade › Núcleo de Endocrinologia e Alimentação. Hospital da CUF Infante Santo. Lisboa

Encontros com o Especialista (2)

ANALYSIS OF THE ADOPT STUDY

Pr M Buyschaert*

The ADOPT Study (for A Diabetes Outcome Progression Trial) was published by Kahn et al in the New England Journal of Medicine in december 2006.

ADOPT is a double-blind randomised 5-year study comparing rosiglitazone with metformin and glibenclamide in 4360 patients with recent type 2 diabetes (mean age 57 years, BMI 32 kg/m²). The cumulative incidence of monotherapy failure at the end of the study was 15% with rosiglitazone, 21% with metformin and 34% with glyburide. This represents a risk reduction of 32% for rosiglitazone, when compared with metformin and 63% as compared with glyburide (p<0.001). A small, but statistically significant, reduction in mean HbA1c was also observed with rosiglitazone, compared with metformin (-0.13%, p<0.002) and glibenclamide (-0.42%, p<0.001). Insulin sensitivity improved dramatically with glitazone with no difference in long-term insulin secretion between the glitazone and the glyburide group. A more marked weight gain was observed in the glitazone cohort. Changes in lipid parameters, although statistically significant, were of a little clinical relevance.

As expected, gastrointestinal side-effects were more frequent with metformin and hypoglycemic symptoms more commoner with glibenclamide when compared with rosiglitazone. Oedema was more frequent in the rosiglitazone group. Congestive heart failure occurred in 22, 19 and 9 patients treated with rosiglitazone, metformin and glyburide, respectively. In contrast, no difference in the incidence of myocardial infarction, stroke or peripheral vascular disease was noted among the groups. Moreover, the number of deaths from all causes was similar in the three groups. On the other hand, surprisingly, an increased rate of fractures was found in women treated with glitazones (9.3%) compared with metformin and glibenclamide (5.1 and 3.5% respectively, p<0.05 Vs. rosiglitazone).

In conclusion, the trial suggests that initial treatment of type 2 diabetes with rosiglitazone slowed progression to monotherapy failure more effectively than did either metformin or glyburide. On the other hand, the relative costs of these medications, their profiles of adverse events and their potential risks and benefits should all be considered together in the treatment of obese type 2 diabetic patients strategy.

REFERENCE

1. Kahn S, Haffner S, Heise M et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *New Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
2. Nathan D. Thiazolidinediones for intial treatment of type 2 diabetes? *New Engl J Med* 2006; 355: 2477-80.
3. Preumont V, Buyschaert M. Quelle monothérapie antihyperglycémique au début d'un diabète de type 2? Analyse de l'étude ADOPT. *Louvain Médical* 2007; 126(2): 53-58.

*Service d'Endocrinologie et Nutrition - Cliniques Universitaires St. LUC (UCL) - 1200 BRUXELLES

Encontros com o Especialista (2)

HIPOCALCEMIA

Ana Fagulha*

A Hipocalcemia pode variar de uma leve anomalia bioquímica assintomática a uma situação grave. Esta variação depende da duração, gravidade e rapidez de desenvolvimento da hipocalcemia. São causas frequentes a hipoalbuminemia, a hipomagnesiemia, efeitos de medicações, efeitos pós cirurgias, deficiência ou resistência à PTH, deficiência ou resistência à vitamina D. O hipoparatiroidismo é a causa mais comum e é devido quase sempre a cirurgia à tireóide. A hipoalbuminemia é também uma causa comum de hipocalcemia e pode ser devida a cirrose, nefrose, mal nutrição, queimaduras, doenças crónicas e sepsis. Nestas situações o nível de cálcio deve ser corrigido: cálcio corrigido (mg/dl) = cálcio total(mg/dl) + 0,8 (4,4 – albuminemia sérica em g/dl). A correcção do cálcio baseada nestes cálculos pode ser pouco fiel em doentes idosos. Nestes casos é melhor determinar os níveis de cálcio ionizado. O marcador da hipocalcemia aguda é a irritabilidade neuromuscular. A tetania pode ser observada em casos graves. Doentes com formas mais leves de hipocalcemia podem referir queixas de formigueiros e parestesias nos dedos das mãos e pés e à volta da boca. Clinicamente a irritabilidade neuromuscular pode ser demonstrada pelos sinais de Chvostek e de Trousseau. A hipocalcemia crónica pode ser completamente assintomática. Doentes com hipoparatiroidismo idiopático ou pseudohipoparatiroidismo podem desenvolver calcificações dos gânglios da base e sintomas neurológicos extra piramidais. A presença de hipocalcemia laboratorial necessita de ser confirmada através da determinação do cálcio sérico ionizado. Se o cálcio sérico for < 8,2 mg/dl (2,05 mmol/l) ou o cálcio ionizado for < 4,4 mg/dl (1,1 mmol/l), deve pesquisar-se a causa da hipocalcemia. Neste sentido deve fazer-se uma avaliação laboratorial de acordo com os resultados da história clínica e exame físico. Um doente com hipocalcemia aguda pode ter sintomas de tetania, convulsões, espasmo laríngeo e necessita de um tratamento agressivo com cálcio por via intravenosa. O gluconato de cálcio é a forma preferida. Os primeiros 100 a 200 mg de cálcio elementar (1 a 2 g de gluconato de cálcio) devem ser diluídos em dextrose a 5% e infundido durante 10 a 20 minutos. A administração mais rápida pode originar disfunção ou paragem cardíaca. Depois a infusão pode continuar a um ritmo de 0,5 a 1,5 mg/kg/hora. A solução a infundir não deverá conter bicarbonato ou fosfato, pois podem formar sais de cálcio insolúveis. Deve ser sempre excluída a coexistência de hipomagnesiemia. Doentes com hipocalcemia crónica devem ser tratados com cálcio oral, e se for insuficiente deve juntar-se vitamina D. Os níveis de fósforo devem ser monitorizados. Se >6 mg/dl deve administrar-se um ligador de fosfato não absorvível. Depois dos objectivos terapêuticos serem atingidos, o doente deve ser monitorizado cada 3 a 6 meses com doseamentos de calcémia, fosforémia e valores urinários de cálcio.

*Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – HUC

Encontros com o Especialista (2)

COMO ESTUDAR E TRATAR UM HIRSUTISMO

A Machado Saraiva*

O Hirsutismo consiste na presença de pelo terminal, distribuído segundo o padrão masculino, em mulheres. Pode afectar 5% a 15% das mulheres, de acordo com o maior ou menor rigor da definição. Tem um forte impacto negativo no desenvolvimento psicossocial: num questionário específico sobre a qualidade de Vida (QOL) em mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) o hirsutismo foi considerado o segundo item mais importante na repercussão sobre a qualidade de vida; a obesidade foi o primeiro. Habitualmente, resulta duma anomalia endócrina subjacente, particularmente um excesso de androgéneos.

A causa mais comum deste hiperandrogenismo é o SOP. A hiperplasia supra-renal congénita por deficiência da 21-hidroxilase (forma não clássica), o Síndrome de HAIRAN (estado hiperandrogénico com insulino-resistência marcada e acantosis nigricans), os tumores secretores de androgénios e a ingestão de fármacos com acção androgénica são situações menos frequentes.

Contudo, embora 70-80% das doentes com excesso de androgéneos apresentem hirsutismo, este sinal é muito menos prevalente entre as mulheres asiáticas (70% das mulheres nos EUA com SOP apresentam hirsutismo, sendo este uma raridade no Japão). Da mesma maneira, não se chega a detectar um excesso de androgéneos em todas as mulheres hirsutas: 5-15% destas mulheres tem "hirsutismo idiopático", com função ovulatória e níveis de androgéneos normais.

Há uma forte carga genética no Hirsutismo, em primeiro lugar porque a perturbação endócrina subjacente (p. ex: o SOP) e os factores que regulam o crescimento do pelo (p. ex. a actividade do receptor androgénico e a actividade da 5 α -reductase) são fortemente condicionados geneticamente.

A avaliação diagnóstica da doente presumivelmente hirsuta envolve em primeiro lugar a confirmação da presença do Hirsutismo (pelo método modificado de Ferriman e Gallwey, por exemplo) e a seguir a detecção de eventuais anomalias etiologicamente causais (SOP, Hiperplasia Supra-Renal Congénita, etc.). As causas não androgénicas do hirsutismo são relativamente raras (p. ex: o excessivo crescimento dos pelos na acromegalia)

O tratamento engloba frequentemente uma terapêutica combinada que inclui:

- 1) a supressão hormonal (contraceptivos orais, sensibilizadores insulínicos e mais raramente os análogos de longa acção libertadores das gonadotrofinas);
- 2) o bloqueio periférico dos androgéneos (a espirolactona, o acetato de ciproterona, o finasteride ou a flutamida);
- 3) a melhoria mecânico-cosmética com a destruição dos pelos indesejáveis (electrólise, remoção por laser, etc.).

Embora por vezes desalentadores, num número considerável de casos, com esta combinação terapêutica, conseguem-se resultados satisfatórios.

*Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Egas Moniz.

OBESIDADE: DA GENÉTICA À INFLAMAÇÃO

*Mariana Pereira Monteiro**

A obesidade é uma patologia cuja prevalência tem vindo a aumentar exponencialmente nas últimas décadas. Na base desta doença estão o aumento do aporte calórico e a diminuição do gasto energético, característicos da sociedade actual, que levam a um balanço energético positivo e ao aumento ponderal.

No entanto, este fenómeno só foi possível porque o ser humano actual possui uma herança genética favorável à acumulação de reservas energéticas, que se pensa ter ocorrido por selecção natural durante os longos períodos de carência alimentar na história da humanidade. Concomitantemente, existe, em estreita associação com a obesidade, uma activação crónica do sistema imune inato equiparável a um processo inflamatório crónico de baixa intensidade. O sistema imune inato, produz proteínas de fase aguda e citocinas, que constituem a primeira linha de defesa do organismo, com capacidade de desenvolver uma resposta inflamatória aguda, rápida e proeminente na defesa contra os microrganismos, tendo constituído uma característica favorável na era pré-antimicrobiana. Naturalmente, é esperado que os sobreviventes tenham sido os mais aptos simultaneamente na defesa contra a infecção e resistência aos períodos fome.

Por ter em tempos representado uma vantagem evolutiva, foram seleccionados, juntamente com os “genes poupadores”, polimorfismos genéticos de moléculas que regulam o processo inflamatório com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL β , IL-6 e IL-18) e diminuição da produção de citocinas anti-inflamatórias (adiponectina e CD14), que resultam num estado de permanente activação do sistema inflamatório. Esta associação do “genótipo poupador” com o “genótipo pró-inflamatório”, cujo processo inflamatório crónico de baixo grau que origina, parece estar na origem da resistência à insulina, constitui o elo de ligação entre a obesidade e a síndrome metabólica.

BIBLIOGRAFIA

- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006 Mar; 17: 4-12.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006; 27: 710-18. Fernandez-Real JM. Genetic predispositions to low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2006; 8: 55-66.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278-301.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia*. 1999; 42: 1367-74.
- van Rossum CT, Pijl H, Adan RA, Hoebee B, Seidell JC. Polymorphisms in the NPY and AGRP genes and body fatness in Dutch adults. *Int J Obes* 2006; 30: 1522-8.

¹Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade de Porto

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA. A BOA PRÁTICA RECOMENDA

P Freitas*, MJ Matos*

A obesidade é considerada a doença metabólica mais prevalente do mundo. O aumento da prevalência da obesidade tem importantes consequências em termos de saúde pública, porque está associada a um número elevado de co-morbilidades, como diabetes tipo 2, dislipidemia, hiperuricemia, hipertensão arterial, doença coronária, AVC, apneia do sono, outras doenças respiratórias e maior risco de certo tipo de neoplasias. Deste modo, o tratamento da obesidade deve focar-se naqueles doentes com maior risco. A perda de peso intencional está associada a uma diminuição da mortalidade e das co-morbilidades associadas à obesidade. A terapêutica não farmacológica – dieta e exercício físico – são os elementos chave de todos os programas de tratamento da obesidade, assim como a terapêutica comportamental para promover modificação do estilo de vida. A terapêutica farmacológica está recomendada em doentes seleccionados nos quais as modificações do estilo de vida isoladamente não obtiveram sucesso. A terapêutica farmacológica deve ser considerada em doentes com IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$ ou doentes com IMC entre 27 e 30 Kg/m^2 com co-morbilidades associadas. Perdas de 5-10% do peso inicial estão associadas com melhoria do risco cardiovascular e redução da incidência de diabetes mellitus tipo 2.

Neste momento apenas dispomos de 2 fármacos – sibutramina e orlistat – aprovados para a indução e manutenção da perda de peso.

A sibutramina, um inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina, modifica os sinais internos do controlo da fome e da saciedade e atenua a diminuição da termogénese através da estimulação dos receptores da noradrenalina periféricos. A sibutramina demonstrou benefícios na melhoria do perfil lipídico, na regulação glicémica, na redução da gordura visceral e da tensão arterial. A sibutramina, conjuntamente com dieta e modificação do estilo de vida, induz perdas de peso dose-dependente de 5 a 10% na maioria dos doentes, incluindo aqueles com diabetes mellitus tipo 2, aumenta em 3 a 4 vezes a proporção de doentes que atinge perdas de peso superiores a 5% do peso inicial e induz perda e manutenção da perda de peso, o que leva a reduções significativas dos factores de risco associados com a síndrome metabólica.

O orlistat é um inibidor das lipases gástricas e pancreáticas, o que resulta em redução da absorção das gorduras da alimentação em 30%. O orlistat, associado às alterações do estilo de vida atrasou a progressão para diabetes mellitus tipo 2 em doentes de alto risco, reduziu o perímetro da cintura, melhorou o perfil lipídico, a tensão arterial sistólica e diastólica e outros factores de risco cardiovasculares. Uma maior percentagem de doentes atingiu perdas de peso superior a 5% e a 10% com orlistat comparativamente com o grupo placebo, logo no primeiro ano de tratamento, assim como no quarto ano de tratamento. Uma maior percentagem de doentes manteve as perdas de peso ao longo do tempo comparativamente com o grupo placebo.

O rimonabant é um novo fármaco para o tratamento da obesidade ainda não disponível. É o primeiro bloqueador selectivo ou antagonista dos receptores endocanabinóides de tipo 1 e é um supressor do apetite a nível hipotalâmico. No RIO-Europe Study o rimonabant reduziu o peso, o perímetro da cintura, melhorou a homeostasia da glicose-insulina, diminuiu os triglicérides e aumentou as HDL – esta última alteração foi superior ao esperado obter só pela perda de peso, o que sugere que o rimonabant tem um efeito independente da perda de peso nos factores de risco metabólicos, que pode ser mediado pela sua acção na secreção de adiponectina pelo adipócito.

Existem outros fármacos que podem causar perda de peso mas que não estão aprovados para este efeito, como a fluoxetina, o topiramato, pramlinitide, exendina-4, etc. Outros fármacos anti-obesidade muito promissores estão em desenvolvimento, como por exemplo os que actuam a nível central nas vias da melanocortina.

As terapêuticas actuais promovem redução de peso em doentes obesos seleccionados, mas devem ser sempre prescritas num contexto de alterações do estilo de vida. Deve-se identificar os doentes que mais provavelmente beneficiarão da terapêutica médica, tendo também em consideração as contra-indicações de cada fármaco.

*Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

XIII CURSO PÓS-GRADUADO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

IV Curso de Alimentação e Nutrição Clínica

I Curso de Sexologia Clínica

POSTERS

P1 CARCINOMA DO CÓRTEX SUPRARRENAL CASO CLÍNICO

Jacinta Santos¹, Isabel Paiva¹, Carla Baptista¹, Miguel Melo¹, Joana Guimarães¹, Ana Velez², Fernando J Oliveira², Manuela Carvalheiro¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo – HUC

²Serviço de Cirurgia I – HUC

Introdução: Os tumores primários do córtex suprarrenal representam cerca de 10% dos casos de S. Cushing, sendo benignos na maior parte dos casos. Os carcinomas são pouco frequentes: incidência de dois casos por milhão. Na infância e adolescência, a S. Cushing é uma patologia rara, estando o carcinoma implicado em cerca de metade dos casos. O prognóstico é pouco favorável, com uma sobrevida média de 4 anos.

Caso Clínico: Apresenta-se o caso de uma jovem de 16 anos com quadro clínico súbito compatível com S. Cushing (aumento de peso, face pletórica, estrias na região lombar, alopecia, hirsutismo).

Estudo analítico: Cortisol sérico (50 µg/dL às 8 h e 57 µg/dL às 23 h) (N=5-25), cortisol livre urinário (2560 µg/24 h) (N=10-80), testosterona total e livre, androstenediona e 17-hidroxiprogesterona elevadas, ACTH <5 pg/ml (N=9-52). Ausência de frenação com dexametasona. A ecografia evidenciou a suprarrenal direita heterogênea, com volume aumentado (8 cm); a TAC abdominal identificou massa de 9 cm, hipodensa, com calcificações; planos de clivagem com o pólo superior do rim direito, sem planos de clivagem com o fígado e veia cava inferior. Em Fevereiro de 2006 suprarrenalectomia direita (peça operatória com 200 g, superfície nodular, parcialmente capsulada).

Resultado anátomo-patológico: Carcinoma do córtex suprarrenal. Pós-operatório com

melhoria clínica e bioquímica (cortisol sérico: 13 µg/dL). Em Outubro de 2006 a TAC torácica revelou nódulos parenquimatosos, compatíveis com localizações secundárias e a TAC abdominal mostrou recidiva na loca suprarrenal direita (7,4 por 6,5 cm). Foi realizada PET que evidenciou extensa recidiva loco-regional, com provável invasão hepática, da veia cava inferior, extensão para o espaço retrorrenal homolateral e metastização pulmonar. Referenciada ao Serviço de Endocrinologia dos HUC, a doente foi reavaliada: clinicamente sem estigmas de Cushing; analiticamente cortisol sérico de 47 µg/DL. Inicia octreótido subcutâneo (100 µg/3 id) e é submetida a laparotomia exploradora (30/10/2006), tendo-se verificado irressecabilidade da massa tumoral. Inicia mitotano (3 g/dia) em 16/11/2006. Deterioração rapidamente progressiva do estado geral, acabando por falecer em Janeiro de 2007, um ano após o início do quadro clínico.

Conclusão: Evidencia-se o mau prognóstico deste tipo de carcinoma, dada a rápida progressão e deficiente resposta às terapêuticas médicas disponíveis. Apenas a remoção cirúrgica completa da massa tumoral e de eventuais metástases mostra influência positiva na evolução destes casos. Continua em aberto a eficácia da introdução precoce da terapêutica com o mitotano.

P2 DIABETES E RISCO CARDIOVASCULAR QUE CONTROLO?

Carla Mendes, **Sandra Soares**

Centro de Saúde de Soares dos Reis e Oliveira do Douro

Introdução: A epidemia de Diabetes e reconhecimento de que um rigoroso controlo metabólico reduz significativamente a morbilidade, tornam essencial uma abordagem

multidisciplinar, onde o papel do médico de família é fundamental.

Objectivos: Caracterizar a população diabética de uma lista de utentes quanto ao grau de controlo metabólico, prevalência de complicações, comorbilidade, terapêutica instituída e estratificação do risco cardiovascular.

Metodologia: Estudo observacional, descritivo, transversal. **População:** Diabéticos inscritos numa lista de utentes do CS SROD-ESC. **Variáveis:** Sexo, idade, anos desde o diagnóstico, comorbilidades, controlo metabólico, complicações micro e macrovasculares, tipo de terapêutica e risco cardiovascular (HeartSCORE). **Colheita de dados:** Consultas de vigilância da DM e processo clínico; tratamento informático com programa Excel.

Resultados: Identificaram-se 60 diabéticos (58 tipo 2, 2 tipo 1); 48% do sexo masculino, 52% do sexo feminino; média de 9,39 anos desde o diagnóstico; 5% fumadores; 40% hábitos alcoólicos moderados/pesados; 52% excesso de peso e 25% obesos; 60% hipertensos; em 48% HbA1c <7 mg/dl; 38,33% HDL >50 mg/dl, 16,66% LDL <100 mg/dl; 70% têm síndrome metabólica; 31,7% nefropatia, 11,7% retinopatia e 3,3% neuropatia periférica; 13,3% doença cardíaca isquémica, 16,7% doença cerebrovascular e 18,3% doença arterial periférica. 47% fazem ADO e 6% insulina. Risco de evento cardiovascular fatal em 10 anos: 1,66% com 5% de risco, 1,66% com 7% e 3,33% com 8% de risco.

Discussão: Os resultados encontrados aproximam-se dos descritos na bibliografia, Torna-se essencial melhorar os cuidados prestados, à luz das recomendações internacionais, não esquecendo o papel fundamental da educação do diabético em toda a estratégia de intervenção.

P3

UM CASO DE INFERTILIDADE PRIMÁRIA

46XX MALE SYNDROME

MA Holgado, C Blanco, H Leite, I Rodríguez, S Paiva, C Ribeiro
Hospitais da Universidade de Coimbra

O XX male syndrome foi descrito no ano de 1964 e é uma das mais raras causas de ambiguidade nos genitais externos assim como de infertilidade primária no fenótipo masculino.

A incidência da síndrome é aproximadamente de 1 em cada 20.000 nascimentos de indivíduos do sexo masculino.

Os autores pretendem, com a descrição deste caso alertar para diagnósticos diferenciais de infertilidade primária.

Apresenta-se um caso clínico de um doente do sexo masculino de 34 anos de idade que foi internado no Serviço de Endocrinologia para diagnóstico e eventual terapêutica com ¹³¹I por diagnóstico concomitante de Doença de Graves medicada desde há dois anos com propiltiouracilo. Durante o internamento consultou por infertilidade pré-existente pelo que realizou análise cromossómica que mostrava cariótipo 46 XX.

P4

AVALIAÇÃO DA DESEJABILIDADE SOCIAL EM INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO

RESULTADOS PRELIMINARES

Rui Poínhos¹, **Flora Correia**^{2,3}, Carla Gonçalves⁴, Juliana Ferreira⁴, Mónica Faneca⁴, Paula Freitas³, JL Medina^{3,5}

¹Licenciado em Ciências da Nutrição; ²Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP)

³Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, Porto; ⁴Estagiária do 5º ano do Curso de Ciências da Nutrição da FCNAUP;

⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: O desejo de aceitação social pode influenciar as avaliações levadas a cabo no decurso de investigações científicas.

Objectivo: Avaliar a desejabilidade social numa amostra de indivíduos com excesso de peso. Relacionar a desejabilidade social com outras características.

Metodologia: A amostra foi constituída por 12 homens e 36 mulheres (idade média=39 anos; dp=12) com IMC >25,0 Kg/m² (IMC médio=40,6; dp=6,1) frequentadores de consultas de nutrição. Avaliou-se a idade, escolaridade, percepção do estado de saúde, peso e imagem corporal, estatura, peso e peso desejado. Calcularam-se o IMC, o peso que deseja perder e IMC correspondente. Registou-se o número de consultas prévias e a data da 1ª consulta. Estudaram-se as características psicopatológicas e avaliou-se a desejabilidade social recorrendo, respectivamente, à *Escala de Bem-Estar Psicoló-*

gico Geral e à Marlowe-Crowne Social Desirability Scale (MC-SDS). Relacionou-se a desejabilidade social com as restantes variáveis.

Resultados: A pontuação média obtida na MC-SDS foi 21,7 (dp=3,3), não se verificando diferenças significativas entre sexos ($p=0,746$). As correlações encontradas com a desejabilidade social foram estatisticamente significativas no caso do número de consultas prévias ($p=0,470$; $p=0,001$) e tempo desde a primeira consulta ($p=0,477$); $p=0,001$).

Discussão e Conclusões: A pontuação média contida na MC-SDS foi superior à referida em vários estudos, podendo indicar um elevado desejo de aceitação social nesta amostra. A desejabilidade social parece aumentar com o decorrer das consultas. Estes dados podem tornar-se úteis na interpretação de resultados obtidos em estudos com amostras semelhantes.

P5

DESEJABILIDADE SOCIAL E BARREIRAS AO CUMPRIMENTO DA TERAPÊUTICA DIETÉTICA EM INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO RESULTADOS PRELIMINARES

Flora Correia^{1,2}, Rui Poínhos³, Carla Gonçalves⁴, Juliana Ferreira⁴, Mónica Faneca⁴, Paula Freitas², JL Medina^{2,5}

¹Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP); ²Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, Porto; ³Licenciado em Ciências da Nutrição; ⁴Estagiária do 5º ano do Curso de Ciências da Nutrição da FCNAUP; ⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Introdução: O desejo de aceitação social pode influenciar as avaliações levadas a cabo no decurso de investigações científicas.

Objectivo: Relacionar a desejabilidade social em indivíduos com excesso de peso com as barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética.

Metodologia: A amostra foi constituída por 7 homens e 26 mulheres (idade média=41 anos; dp=11) com IMC > 25,0 kg/m² (IMC médio=39,5; dp=6,0) frequentadores de consultas de nutrição e com terapêutica dietética prescrita previamente. Avaliou-se a desejabilidade social recorrendo à Marlowe-Crowne Social Desirability Scale (MC-SDS). Avaliaram-se as barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética por

enumeração, de uma lista de 34 afirmações, daquelas com que se identificavam. Compararam-se as pontuações obtidas MC-SDS entre quem referiu ou não cada uma das barreiras.

Resultados: Não se encontraram diferenças significativas quanto à desejabilidade social entre quem referiu ou não cada uma das barreiras.

Discussão e Conclusões: Globalmente, a desejabilidade social parece não influenciar a referência individual de barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética. Pretende-se aumentar o tamanho da amostra deste estudo, o que permitirá avaliar a relação entre a desejabilidade social e estas barreiras em sub-amostras com diferentes características.

P6

BARREIRAS AO TRATAMENTO DIETÉTICO DA OBESIDADE

Flora Correia^{1,2}, Maria Daniel Vaz de Almeida¹, Sílvia Pinhão¹, Rui Poínhos³, Bruno MP Oliveira¹, JL Medina^{2,4}, A Galvão-Teles^{5,6}

¹Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto (FCNAUP); ²Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, Porto; ³Licenciado em Ciências da Nutrição; ⁴Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ⁵Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Introdução: O conhecimento das barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética da obesidade poderá melhorar a abordagem ao doente obeso, através da procura das razões que levam ao insucesso.

Objectivo: Avaliar barreiras identificadas por doentes com excesso de peso ao cumprimento da terapêutica dietética numa segunda consulta de nutrição. Relacionar estas barreiras com outras características.

Amostra e Metodologia: Avaliaram-se 379 mulheres (idade média±dp=40±14 anos) e 71 homens (51±12 anos) com IMC ≥ 25,0 kg/m² relativamente ao peso, estatura, existência de tentativas anteriores de perda de peso, grau de dificuldade em cumprir a terapêutica dietética e às barreiras ao cumprimento da terapêutica dietética por enumeração, de uma lista de 34 afirmações, daquelas com que os doentes se identificavam.

Resultados: 93% das mulheres e 99% dos homens indicaram algum grau de dificuldade

no cumprimento da terapêutica dietética. As afirmações mais referidas como barreiras pelas mulheres foram “A ansiedade e o nervoso fazem com que eu coma mais” (57%) e “A dieta obriga-me a deixar de comer o que gosto” (56%) e pelos homens foram esta última (59%) e “Gosto de comer” (48%). Encontraram-se relações entre algumas afirmações e género, idade, IMC e existência de tentativas anteriores de perda de peso.

Discussão e Conclusão: A quase totalidade dos doentes revelou dificuldade no cumprimento da terapêutica dietética. As mulheres parecem dar mais importância a factores psicológicos e os homens às propriedades sensoriais. A adesão à terapêutica poderá ser melhorada se forem consideradas as barreiras percebidas pelos doentes e suas relações com outras características.

P7

OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA

CASO CLÍNICO

Catarina Matos¹, Maria Lopes Pereira¹, Filipa Ventura², Maria da Luz Duarte², Sofia Caridade³, Manuela Rocha³

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Dermatologia; ³Serviço de Medicina 2. Hospital de S. Marcos

Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 34 anos com história de hipertensão arterial de difícil controlo, psoríase e infecção HCV. Foi enviado ao serviço de urgência por queixas de dor lombar intensa. Trazia um raio x da coluna dorsal e lombar que evidenciava franca desmineralização e alterações morfológicas dos corpos vertebrais de D8, D9, D10, L4 e L5 traduzindo fracturas de compressão. Ficou internado para estudo de osteoporose.

Ao exame objectivo apresentava incapacidade total para a marcha, psoríase envolvendo toda a superfície corporal, fâcies pletórico, atrofia muscular dos membros e aumento da gordura abdominal.

Realizou TAC toraco-abdomino-pélvico que confirmou as alterações do raio x. A cintigrafia óssea revelou focos múltiplos de hiperfixação em várias vértebras da coluna dorsal, lombar e arcos costais do tipo osteopénico/osteoporótico, não sugestivas de metastização óssea. Anali-

ticamente: cortisol sérico-matinal=1,09 µg/dL (4,3-22,4) eACTH≤5,00 pg/mL (<46); restantes análises normais, não sugestivas de outras causas secundárias de osteoporose.

Durante o internamento manifestou vários episódios de náuseas e vômitos, hipoglicemia e verificou-se diminuição dos níveis de tensão arterial.

O doente acabou por referir a fraca adesão às consultas de dermatologia e auto-prescrição de creme de proprionato de clobetasol, cerca de 1 bisnaga por dia, desde há vários meses.

O proprionato de clobetasol é um corticosteroide tópico de potência muito elevada.

A sua prescrição, caso justificada, pressupõe sempre a supervisão por um dermatologista. A absorção através da pele está na razão directa da dimensão da superfície corporal tratada e da duração do tratamento e pode levar à fenação do eixo hipotálamo-hipofisário-corticosuprarrenal e à instalação de hipercortisolismo e suas complicações.

P8

DOENÇA DE GRAVES

CASO CLÍNICO

Bárbara Morais

Centro de Saúde de Vila Pouca de Aguiar

Introdução: A doença de Graves é uma doença tiroideia, de etiologia auto-imune, que abrange cerca de 2% das mulheres.

O seu diagnóstico é simples, quando na presença de um quadro de tireotoxicose bioquimicamente confirmada, bócio difuso, oftalmopatia e história pessoal e/ou familiar frequentemente de doenças auto-ímmunes. O mixedema pré-tibial atinge menos de 5% destes pacientes.

Caso clínico: Mulher, 40 anos, vida de stress intenso, fumadora que recorre a consulta médica para vigilância, não referindo qualquer queixa ou sinal de novo. Apresenta-se, contudo, com quadro florido de sinais e sintomas de tireotoxicose, bócio, exoftalmia e dermatopatia dos membros inferiores exuberante.

P9 EVALUATION OF INFLAMMATORY MARKERS IN PERIPHERAL LEUKOCYTES FROM MORBID OBESITY PATIENTS

Conceição Calhau¹, Diogo Pestana¹, Adriana Meneses¹, Inês Maio¹, Ana Sofia Rocha¹, Paula Freitas², **Rosário Monteiro**¹, Raquel Soares¹

¹Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ²Departamento de Endocrinologia, Hospital de S. João

Introdução: A obesidade constitui um importante problema de saúde pública nos países ocidentais. O tecido adiposo tem sido considerado um local de armazenamento de gordura. No entanto, recentemente verificou-se que os adipócitos são capazes de libertar um elevado número de hormonas e adipocinas, que estão envolvidas em vários processos celulares, incluindo inflamação.

Assim, tem vindo a considerar-se que para além de um depósito de ácidos gordos, o tecido adiposo poderá também ter um papel associado a inflamação, o que explica a forte relação existente entre a obesidade e o síndrome metabólico. O objectivo deste trabalho foi avaliar a presença e actividade de marcadores inflamatórios em leucócitos periféricos de doentes com obesidade mórbida.

Material e Métodos: Foram extraídas proteínas de leucócitos obtidos de sangue periférico de 50 doentes obesos e de 20 voluntários não obesos, emparelhados por idade e sexo e realizados ensaios de ELISA para actividade do NF-kappa B, factor de transição de genes envolvidos em inflamação. A expressão das isoenzimas intestinal (UALP) e não específica (TNS-ALP) da fosfatase alcalina (ALP) foi avaliada por ELISA. Foram ainda obtidos vários parâmetros clínicos dos doentes (estatura, peso, dieta, índice de massa corporal, bioimpedância, etc).

Resultados: A actividade de NF-kappaB permitiu distinguir dois subgrupos de doentes: um subgrupo apresentando valores de actividade deste factor idênticos aos controlos e outro subgrupo com valores significativamente mais elevados. A expressão das duas isoformas da ALP parece ser menor nos doentes em comparação com o grupo controlo.

Conclusões: Os resultados sugerem a existência de dois grupos de doentes com obesidade mórbida. O primeiro apresentando expressão

e actividade de marcadores inflamatórios semelhante aos do controlo, e um grupo apresentando valores significativamente diferentes dos do controlo. A exploração das causas desta diferença permitirá avançar na compreensão da patologia das obesidades.

P10 EFEITOS DO FLAVONOÍDE PRENILADO DO LÚPULO, XANTO- HUMOL, NA PROLIFERAÇÃO E NA DIFERENCIAÇÃO DE PRÉ- ADIPÓCITOS

Vanda Mendes^{1,2}, Rosário Monteiro^{1,2}, Conceição Calhau¹, Isabel Azevedo¹

¹Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ²Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Introdução: Os adipócitos são células especializadas com capacidade de acumular gordura na forma de triacilgliceróis. No entanto, a acumulação de energia em excesso pode resultar em desregulação metabólica que se traduz num estado de inflamação sistémica associado ao aumento de risco para o desenvolvimento de hipertensão, dislipidemia, aumento da resistência à insulina e intolerância à glicose. As consequências são ainda mais sérias se a acumulação de tecido adiposo ocorrer na região visceral. O desenvolvimento do tecido adiposo depende do balanço entre a proliferação dos pré-adipócitos e a sua diferenciação em adipócitos maduros. Recentemente tem-se pesquisado a capacidade de alguns componentes alimentares alterarem este balanço.

Objectivo: O presente trabalho foi realizado com o objectivo de testar o efeito do xanto-humol (XN), um flavonóide prenilado do lúpulo (*Humulus lupulus L.*), na proliferação e na diferenciação de pré-adipócitos.

Material e Métodos: Utilizou-se uma linha celular de pré-adipócitos 3T3-L1 de Ratinho. Para testar o efeito do XN na proliferação, as células foram incubadas durante 24 h, 48 h ou 72 h com diferentes concentrações do composto e quantificaram-se as proteínas celulares após coloração com sulfo-rodamina B. O efeito do XN na diferenciação foi avaliado desde a confluência dos pré-adipócitos (dia-2) até 7 da diferenciação induzida com dexametasona,

isobutilmetilxantina e insulina. A acumulação de lípidos foi quantificada através da coloração com *oil red O*.

Resultados: O XN diminuiu a proliferação dos pré-adipócitos de forma dependente da concentração e do tempo de incubação. Por outro lado, a diferenciação e a acumulação de lípidos foi também diminuída pelo XN, sendo o efeito mais marcado quando o XN esteve presente desde o dia -2 até ao dia 7.

Conclusão: O XN alterou a proliferação dos pré-adipócitos e a sua diferenciação em células maduras. Justifica-se, assim, a extensão deste estudo a outros aspectos da fisiologia/homeostasia do metabolismo energético, com vista à sua caracterização face ao possível interesse na prevenção da obesidade e, portanto, das patologias que lhe estão associadas.

P11

A BELA E O MONSTRO UM CASO DE EDEMA DE INSULINA

Joana Queirós, A. Magalhães, JL Medina
Serviço de Endocrinologia. Hospital S. João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Introdução: O edema induzido pela terapêutica com insulina (EI) é uma complicação rara e normalmente auto-limitada. Esta complicação está descrita no início da terapêutica, após uma alteração marcada das doses habituais ou após o tratamento da cetoacidose diabética. O aparecimento de edema após a introdução de insulino-terapia está descrito ocasionalmente em livros de texto de diabetes mellitus (DM), mas são escassos os casos de EI descritos na literatura. Relatamos um desses casos.

Caso Clínico: Mulher de 37 anos de idade, peso normal (BMI 23), com diagnóstico recente de DM (cerca de 3 meses) em terapêutica com antidiabéticos orais, referenciada à nossa consulta por descompensação metabólica. Foi iniciada insulina e realizado um ajuste de doses uma semana mais tarde. Ao 3º dia após o aumento da dose de insulina, com introdução de um análogo de acção rápida, a doente desenvolveu marcada retenção de fluídos (edema periférico e facial) e aumento de peso (7,5 kg durante os 4 dias seguintes). O restante exame objectivo era normal. A tensão arterial não sofreu

alterações e a doente não apresentava outras queixas. Perante a suspeita de EI foi reduzida a dose de insulina, tendo o edema desaparecido e a doente retomado o peso habitual em cerca de 10 dias, sem recurso ao uso de diuréticos ou outras medidas terapêuticas.

Conclusões: A retenção severa e transitória de líquidos após melhoria do controlo glicémico em doentes diabéticos, é um fenómeno raro. Este EI pode ocorrer após o início de insulino-terapia ou por ajustes de doses. Não se trata de um fenómeno imunológico e pode ser atribuído a efeitos da insulina a nível da permeabilidade vascular e dos túbulos renais. Adicionalmente, o controlo metabólico estreito em doentes previamente mal controlados, pode causar incrementos do volume plasmático e da taxa de excreção de albumina induzidos pela insulina. EI deve ser considerado durante a introdução de insulino-terapia em doentes com diagnóstico recente de DM. A sua natureza temporária, apesar de variável, é tranquilizadora.

P12

“OLHA QUEM FALA!”: A NOSSA EXPERIÊNCIA EM DIABETES GESTACIONAL

Joana Queirós¹, Ângela Magalhães¹, Lídia P Monteiro¹, José Ferreira², Gabriela Namora², Rosa M. Mesquita², Nuno Montenegro², JL Medina¹
¹Serviço de Endocrinologia; ²Departamento de Ginecologia e Obstetria. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Hospital de S. João, EPE, Porto

Introdução: A Diabetes Gestacional (DG) surge em 2,82% das gravidezes e está relacionada com diversos factores de risco (FR). O aparecimento de DG confere um risco acrescido de morbilidade materna e neonatal, justificando o seu seguimento em centros com consultas específicas, por equipas multidisciplinares.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 275 grávidas com DG, com parto realizado no HSJ durante o período de 2003-2006. Foram revistos e analisados dados referentes às grávidas, parto, recém-nascido e reavaliação pós-parto.

Resultados: Foram avaliados os registos de 275 grávidas, com idades compreendidas entre os 19 e os 45 anos (média 33,07±4,97). O diagnóstico de DG foi estabelecido no 1º trimestre

em 3,2% dos casos, no 2º em 21,5%, e no 3º em 75,3%. A idade gestacional média na altura da 1ª consulta foi de 29,9±0,7 semanas. 55 (20%) doentes, não apresentavam FR para DG. Das restantes, 95 (34,5%) apresentavam um FR, 78 (28,4%) dois, e 47 (17,1%) três ou mais. Foram identificados: história familiar de DM (129), obesidade (88), idade ≥ 35 anos (112), multiparidade (26), história de macrosomia fetal (11), DG prévia (32) e mau passado obstétrico (15).

Em 54 grávidas (19,6%) foi iniciada terapêutica com insulina, nas restantes a DG foi controlada apenas com dieta.

O parto ocorreu em média às 38,5 semanas, por cesariana em 87 casos (34,1%). A macrosomia fetal e o baixo-peso apresentaram incidências semelhantes (6% e 6,8%). A morbidade fetal foi 13,5% (38) e a mortalidade 1,4% (4).

A reclassificação materna pós-parto, revelou prevalência de DM de 0,8% (2), anomalia da glicose em jejum de 7,4% (18) e intolerância à glicose em 7,4% (18), nas 243 doentes avaliadas. Não realizaram a prova 11,6%.

Conclusões: A DG afecta de forma negativa a gravidez, aumentando tanto a morbidade materna e neonatal, como o risco de posterior aparecimento de DM.

20% das doentes não apresentava qualquer factor de risco para a DG, corroborando a necessidade de rastreio universal. 42,1% das doentes com anomalias glicémicas na PTOG pós-parto apresentavam glicemia em jejum normal, confirmando um estudo nosso anterior, em que a glicemia em jejum é um método insatisfatório para avaliação da tolerância à glicose, após o parto, em mulheres com DG prévia.

²Serviço de Endocrinologia e Instituto Português de Oncologia de Coimbra FG, EPE, Coimbra

³Serviço de Endocrinologia. Hospital de Curry Cabral. Lisboa

⁴Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

⁵Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, HUC

⁶Hospital Egas Moniz. Lisboa

Introdução: Os feocromocitomas são tumores derivados da crista neural, que têm como células precursoras as células cromafins secretoras de catecolaminas da medula adrenal. Os paragangliomas têm origem no tecido cromafim que constitui os paraganglios do sistema nervoso autónomo e localizam-se normalmente na cabeça e pescoço. Os feocromocitomas e paragangliomas podem ocorrer, quer de forma esporádica, quer em agregação familiar. As formas hereditárias parecem ser geneticamente heterogéneas, podendo ser encontradas em diferentes contextos: no síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2 (MEN2), causado por mutações activadoras do proto-oncogene *RET*, no síndrome de von Hippel-Lindau causado por mutações no gene *VHL*, e como parte do síndrome de paraganglioma/feocromocitoma associado a mutações nos genes da subunidades D e B da succinato desidrogenase (*SDHD* e *SDHB*, respectivamente). Para além das formas sindrómicas, uma percentagem significativa (entre 11% e 25%) dos casos esporádicos, isolados sem outras endocrinopatias associadas e sem história familiar, pode apresentar mutações germinativas “ocultas” no dos genes *RET*, *VHL*, *SDHD* e *SDHB*. A detecção de uma mutação germinativa num feocromocitoma ou paraganglioma aparentemente esporádico é importante, pois reclassifica o caso de acordo com o síndrome de cancro hereditário envolvido, e modifica o acompanhamento clínico, tanto do doente como dos seus familiares.

Objectivo: No presente estudo multicêntrico, analisaram-se os genes de susceptibilidade conhecidos para o feocromocitoma e paraganglioma (*RET*, *VHL*, *SDHD* e *SDHB*) com o objectivo de avaliar a contribuição de mutações germinativas na etiologia do feocromocitoma e paraganglioma esporádico em Portugal.

Material e Métodos: Foi estudado um total de 34 feocromocitomas e 7 paragangliomas esporádicos. A pesquisa de mutações germinativas foi realizada em ADN extraído a partir de amostras de sangue periférico. Foram amplificados, por PCR, os exões 10, 11, 13-16 do gene *RET*

P13

PESQUISA DE MUTAÇÕES NOS GENES *RET*, *VHL*, *SDHB* E *SDHD* UM ESTUDO MULTICÊNTRICO DE RASTREIO DE FORMAS HEREDITÁRIAS DE FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

Hugo João Prazeres¹, Rodrigues F², Naidenov P², Guerra L³, Afonso A³, Manita I⁴, Rodrigues D⁵, Sapinho I⁶, Bastos M⁵, Gomes L⁵, Veloza A⁴, Coelho C⁴, Gondar P⁴, Saraiva C⁴, Passos D⁴, Cordeiro M⁴, Raimundo L⁴, Raposo L⁶, Carvalheiro M⁵, Portugal J⁴, **Beatriz Campos**², Teresa C Martins¹

¹Laboratório de Patologia Molecular

e todos os exões dos genes *VHL* (1-3), *SDHB* (1-8) e *SDHD* (1-4). A análise mutacional foi realizada por SSCP e Sequenciação de ADN.

Resultados: A frequência de mutações germinativas nos casos esporádicos foi de 2/34 (5,8%) de 1/7 (14%) nos feocromocitomas e paragangliomas, respectivamente. As mutações identificadas correspondem às seguintes alterações: Arg167Gln, no gene *VHL*, Arg242His e Pro141Pro, no gene *SDHB*. Em alguns doentes portadores de formas hereditárias, a avaliação clínica, imagiológica e bioquímica de outros tumores do espectro dos síndromas diagnosticados pela via molecular levou à descoberta de tumores “ocultos” previamente não detectados. O rastreio genético aos familiares dos portadores de mutações permitiu identificar indivíduos ainda assintomáticos com predisposição genética para desenvolver doença hereditária.

Conclusões: Um percentagem significativa (7%) de casos aparentemente esporádicos é portadora de mutações germinativas. A análise mutacional identifica novos casos index de formas hereditárias, possibilitando a realização de rastreio genético preditivo a familiares e servindo também para orientar a vigilância clínica de outros tumores do espectro do respectivo síndrome. A pesquisa de mutações deve ser dirigida aos casos com manifestação precoce, bilateralidade, multifocalidade e malignidade.

P14

EVOLUÇÃO NO CUMPRIMENTO DOS CUIDADOS PODOLÓGICOS DOS DOENTES DIABÉTICOS SEGUIDOS POR PODOLOGIA:

A EXPERIÊNCIA DO CHVNG/ESPINHO EPE

Soares M, Guimarães R, Marques S, Sobral J, Távora A, Lemos E, Duarte I, Canedo A, Lemos J, Madureira M, Ribeiro M
Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético do CHVNG/Espinho EPE

Diversos estudos demonstram que através de educação e tratamentos podológicos podem evitar-se mais de 50% das lesões, sendo o calçado apontado como a principal causa de aparecimento das mesmas.

O objectivo deste estudo foi avaliar a evolução no cumprimento dos cuidados podológicos e lesões apresentadas pelos doentes seguidos por

Podologia na Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético do CHVNG, de 2000 a 2007.

O tipo de metodologia utilizada foi a quantitativa, utilizando-se métodos não paramétricos no tratamento estatístico dos dados (SPSS – versão 13.0).

A amostra seleccionada consiste em 272 doentes, 147 do sexo feminino e 125 do sexo masculino, com uma média de idades de 63,49±11,6 anos, 7 deles apresentando diabetes tipo I e 265 apresentando diabetes tipo II, sendo o tempo médio de evolução da diabetes de 15,58±10,37 anos.

254 apresentavam pé neuropático e 18 apresentavam pé neuroisquémico.

Ao longo deste período, com uma média de 8,7±6,9 consultas por doente, verificou-se uma evolução positiva no cumprimento dos cuidados podológicos aconselhados.

Verificou-se um aumento de 22% em relação à aplicação de hidratante, de 60% em relação à realização de um corte ungueal correcto e de 56% em relação ao uso de calçado correcto.

Embora os resultados sejam satisfatórios ainda existe um grande caminho a percorrer na consciencialização da importância da prevenção de lesões podológicas nos pacientes diabéticos, sendo que a maioria das lesões que surgiram na consulta de Podologia está directamente relacionada com o não cumprimento de pelo menos um dos 3 cuidados podológicos que são alvo deste estudo.

P15

A ESPESSURA DA ÍNTIMA-MÉDIA CAROTÍDEA ESTÁ AUMENTADA EM DOENTES INFECTADOS PELO VIH COM LIPODISTROFIA CLÍNICA

Freitas P¹, Carvalho D¹, Madureira AJ², Poinhos R¹, Xerinda S³, Marques R³, Correia F¹, Serrão R³, Mota-Miranda A³, Ramos I², Medina JL¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Radiologia e ³Doenças Infecciosas. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. H. S. João, EPE, Porto

Introdução: A terapêutica antiretroviral altamente activa (ART) em doentes infectados pelo VIH está associada a síndrome de lipodistrofia, alterações metabólicas e da fibrinólise e risco de doença aterosclerótica e cardiovascular. A alteração na espessura da íntima-média

carotídea (EIMC) é um marcador precoce de aterosclerose.

Objectivos: Avaliar a EIMC em doentes infectados por VIH-1 tratados com ART com (CL) e sem lipodistrofia clínica (SL).

Doentes e Métodos: Estudámos a EIMC determinada por Ecodoppler modo B em 151 doentes infectados pelo VIH-1, 40 mulheres e 111 homens. Foram avaliadas as variáveis antropométricas, perfil lipídico, marcadores inflamatórios e estudámos a insulino-resistência (HOMA e Quicki). Para comparar as variáveis usámos o teste de Mann Whitney, o teste *t test* e o coeficiente de correlação de Pearson.

Resultados: Observámos que os 97 doentes com lipodistrofia clínica (CL) tinham uma média de idade de $47,8 \pm 11,2$ anos, significativamente superior à média de idade de $41,5 \pm 10,6$ anos, dos 54 doentes sem lipodistrofia clínica (SL) ($p=0,001$). As médias de duração da infecção VIH e de duração da ART eram significativamente superiores nos doentes com lipodistrofia: CL $8,3 \pm 3,9$ vs SL $6,3 \pm 3,3$ anos, $p=0,002$ e CL $7,6 \pm 3,7$ vs $4,7 \pm 2,9$ anos, $p < 0,001$, respectivamente. As médias do IMC e do perímetro da cintura eram significativamente menores nos doentes com lipodistrofia (CL $24,4 \pm 3,8$ vs SL $27,0 \pm 5,6$ Kg/m², $p=0,003$ e CL $89,8 \pm 10,1$ vs SL $94,6 \pm 13,9$ cm, $p=0,03$), respectivamente. A A1C era significativamente mais elevada nos doentes com CL (CL $5,7 \pm 1,2$ vs SL $5,4 \pm 0,9$ mg/dL, $p=0,04$), apesar de não existirem diferenças significativas na glicose, perfil lipídico, HOMA e Quicki. Os doentes com CL tinham uma maior percentagem de hipertensão (CL $44,3\%$ vs SL $33,4\%$, $p=ns$) mas sem diferença estatisticamente significativa. A média da EIMC era significativamente superior nos doentes com lipodistrofia (CL $0,78 \pm 0,25$ vs SL $0,74 \pm 0,26$ mm, $p=0,02$). A EIMC estava significativamente correlacionada com a idade ($r=0,71$; $p < 0,001$), o IMC ($r=0,25$; $p=0,002$), o perímetro da cintura ($r=0,34$; $p < 0,001$), o colesterol total ($r=0,25$; $p=0,003$), as apo A1 ($r=0,21$; $p=0,02$), as apo B ($r=0,22$; $p=0,01$), a TA sistólica ($r=0,44$; $p < 0,001$), a TA diastólica ($r=0,22$; $p=0,008$), a glicose ($r=0,37$; $p < 0,001$), a A1c ($r=0,31$; $p < 0,001$) e a PCR ($r=0,18$; $p=0,03$).

Conclusões: Os doentes com lipodistrofia clínica associada à infecção VIH apresentam EIMC significativamente maior do que os doentes sem lipodistrofia clínica parecendo ser esta a causa do aumento da mortalidade cardiovascular recentemente observada nestes doentes.

P16

AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE ORAL NA DOENÇA DE GRAVES, NO HIPOTIROIDISMO E TIROIDITE AUTO-IMUNE

Pimentel I, Carvalho E, Tábuas D, Neves C, Pereira LM, Alves M, Carvalho D, Medina JL
Hospital Dia de Endocrinologia. Serviço de Endocrinologia. Faculdade de Medicina. Hospital S. João, EPE. Porto

Introdução: A anomalia da glicose em jejum e a anomalia da tolerância à glicose são factores de risco para desenvolver diabetes tipo 2. O risco aumenta se a secreção de insulina estiver alterada. A prova de tolerância à glicose oral (PTGO), em associação à glicose em jejum, poderá ser útil na prática clínica para diagnosticar pré-diabetes.

Doentes e Métodos: Avaliamos retrospectivamente os resultados da glicose, insulina e péptido C em jejum e às 2 horas na PTGO, em 3 grupos de doentes com: Doença de Graves (DG) ($n=16$, com idades de $39,44 \pm 11,51$ anos); Hipotiroidismo (H) ($n=41$, com idades de $48,24 \pm 16,93$ anos); Tiroidite (T) ($n=36$, com idades $49,14 \pm 12,75$ anos).

Resultados: Para o grupo com DG os níveis médios de glicose aos 0 minutos foram de $85,69 \pm 11,78$ mg/dl, e às 2 horas de $109,44 \pm 32,89$ mg/dl. Os níveis médios de insulina aos 0 minutos e às 2 horas foram de $7,63 \pm 2,15$ μ U/ml; $55,41 \pm 42,66$ μ U/ml. Os níveis médios de péptido C foram aos 0 e aos 120 minutos de $2,33 \pm 0,53$; $9,62 \pm 3,58$ ng/ml. No grupo com H os níveis médios de glicose aos 0 minutos foram de $90,66 \pm 12,47$ mg/dl, e às 2 horas de $124,73 \pm 31,88$ mg/dl. A média de insulina aos 0 e 120 minutos foram de $10,10 \pm 6,14$ μ U/ml; $79,14 \pm 46,68$ μ U/ml. Os níveis médios de péptido C foram aos 0 minutos de $2,78 \pm 0,82$ ng/ml e aos 120 minutos de $12,14 \pm 3,29$ ng/ml. No grupo com T os níveis de glicose aos 0 minutos foram de $89,77 \pm 13,51$ mg/dl, e às 2 horas de $127,80 \pm 50,64$ mg/dl. Os níveis de insulina aos 0 minutos foram de $8,76 \pm 6,29$ μ U/ml e às 2 horas de $53,69 \pm 41,26$ μ U/ml. Os níveis médios do péptido C foram aos 0 minutos de $2,91 \pm 1,28$ ng/ml e aos 120 minutos de $10,81 \pm 4,06$ ng/ml.

Conclusão: Encontramos alguma frequência de factores de risco para a diabetes e anomalia da glicose em jejum e da tolerância à glicose, designadamente, hiperinsulinemia e excesso dos níveis de péptido C na PTGO.

P17 A ANÁLISE DAS ÁREAS PROBLEMÁTICAS RELACIONADAS COM A DIABETES MELLITUS TIPO 1

Pereira LM, Neves C, Pereira JP, Alves M, Carqueja E, Carvalho D, Medina JL
*Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, H. S. João, EPE.
Porto*

Introdução: A diabetes é uma doença crónica que requer um tratamento diário e uma adesão constante e cuidadosa. Para os doentes diabéticos, o tratamento pode ter um impacto em muitos aspectos da qualidade de vida, nomeadamente, no trabalho, relações interpessoais, funcionamento social e bem-estar físico e emocional.

Objectivo: Analisar áreas problemáticas relacionados com a diabetes numa amostra de doentes com Diabetes Mellitus tipo 1.

Doentes e Métodos: Foi aplicado o questionário PAID (*Problem Areas in Diabetes*) a 29 doentes, 15 do sexo feminino e 14 do sexo masculino, com idades compreendidas entre 19 e 64 anos com idade média de $32,2 \pm 12,72$. Os resultados foram estudados usando o programa SPSS e obtidos através de análises univariadas (moda e mediana) e multivariadas (*Spearman's rho*).

Resultados: Constatou-se existir claramente algumas áreas mais problemáticas, i.e., preocupações em relação a complicações futuras, falta de objectividade e clarificação em relação ao tratamento e reacções provocadas pelas hipoglicemias. Detectaram-se algumas correlações inter-itens, designadamente, no desânimo existente com o plano de tratamento e nos esforços necessários para o cumprir ($r=0,72$; $p=0,001$), no sentimento de raiva/exaltação em viver com a diabetes e a perda de controlo do tratamento ($r=0,65$; $p=0,001$) e também a raiva/exaltação e a não aceitação da doença ($r=0,65$; $p=0,001$). Conjuntamente observou-se que existem correlações entre a falta de educação terapêutica em relação à doença e a vivência de situações sociais desconfortáveis ($r=0,38$; $p=0,005$) e a falta de educação terapêutica e a não adesão ao tratamento ($r=0,45$; $p=0,005$).

Conclusão: Identificam-se categoricamente áreas mais problemáticas em relação à diabetes que se interrelacionam e que influenciam, por vezes, negativamente outras dimensões psicológicas e comportamentais, levando sobretudo a um fraco controlo metabólico reflectido na A1c.

P18 DIABETES TIPO 2 E DISLIPIDEMIA

Fátima Veiga, Carmo Cortes, Celestino Neves, Miguel Pereira, Davide Carvalho, Emília Costa, Joaquim Vasconcelos, Isabel Torres, JLMedina

Consulta Externa do Serviço de Endocrinologia, H. de S. João, E.P.E.

Introdução: A diabetes tipo 2, associada à obesidade, acompanha-se de insulino-resistência e hiperinsulinemia que são responsáveis por várias alterações. O nosso objectivo é avaliar a percentagem dos diabéticos tipo 2 que, na nossa amostra, atingem os valores preconizados pelas directrizes internacionais para os parâmetros lipídicos.

Métodos: A nossa amostra é composta por 223 doentes diabéticos de ambos os sexos, 123 são do sexo feminino (55,2%) e 100 são do sexo masculino (44,8%). As idades são compreendidas entre os 20 e 87 anos, com uma média de $60,87 \pm 10,9$ anos. Estes doentes foram seleccionados aleatoriamente entre os inscritos na Consulta de Endocrinologia do Hospital de S. João. Analisamos também os valores da microalbuminúria, considerando valores normais < 30 mg/dia. Consideramos os seguintes valores como alvo a atingir: Colesterol total < 175 mg/dl, HDL > 45 mg/dl, LDL < 100 mg/dl, Triglicéridos < 150 mg/dl. Foi utilizado o programa SPSS para tratamento estatístico dos dados.

Resultados: Os doentes apresentavam os seguintes valores: Colesterol Total – $190,55 \pm 44,27$ mg/dl; Colesterol HDL – $50,45 \pm 15,79$ mg/dl; Colesterol LDL – $120,61 \pm 34,78$ mg/dl; Triglicéridos – $168,22 \pm 121,07$ mg/dl; Microalbuminúria – $78,93 \pm 246,28$. Dos doentes da amostra e dentro das faixas etárias que foram seleccionadas, atingiram os objectivos: dos 25 aos 44 anos – 12,5%; dos 45 aos 54 anos – 9,5%; dos 55 aos 74 anos – 16,8%; dos 75 aos 94 anos – 19%.

Discussão: Do nosso estudo concluímos que, dos doentes que fazem parte da amostra, só 15,2% atingiram os objectivos propostos para um controlo do perfil lipídico. Dos doentes que atingiram os objectivos, 18% são do sexo masculino e 7,6% são do sexo feminino. As alterações lipídicas são mais acentuadas no sexo feminino, o que poderá estar relacionado com a maior frequência de obesidade e com a terapêutica efectuada.

P19 IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICEMIA NA PRÁTICA CLÍNICA

Lopes F, Maia A, Cavadinha M, Neves C, Alves M, Pereira LM, Carvalho D, Medina JL
Hospital Dia de Endocrinologia; Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Hospital S. João, Porto

Introdução: A monitorização contínua da glicemia tem por objectivo detectar as flutuações dos níveis de glicose, informando acerca da direcção, magnitude, duração, frequência e causas. O sistema GlucoDay, da A. Menarini Diagnostics é um dispositivo profissional para a monitorização contínua da glucose no líquido intersticial, durante um período de até 48 horas. O GlucoDay, lê valores de glucose a cada segundo, fazendo ciclos de 3 em 3 minutos com média dos últimos 180 valores medidos.

Objectivos: Avaliar as potencialidades da monitorização contínua da glicemia na prática clínica.

Doentes e Métodos: A monitorização contínua da glicemia foi efectuada em 46 doentes da Consulta Externa de Endocrinologia do Hospital S. João, com idades de $38,9 \pm 12$ anos, 15 homens e 31 mulheres, com diabetes tipo 1 e com uma média de HbA1c de $8,4 \pm 1,8$. Foram avaliados o número de episódios de hipoglicemia (< 60 mg/dl) e de valores de glicemia > 200 mg/dl por doente, a percentagem de tempo em hipoglicemia e hiperglicemia, durante o período de monitorização contínua da glicemia. A implantação do sistema GlucoDay, da A. Menarini Diagnostics foi efectuada no Hospital de Dia de Endocrinologia do Hospital S. João.

Resultados: Foram detectados $14,7 \pm 10,8$ episódios de hiperglicemia nos doentes avaliados. Foram registados $8,3 \pm 9,8$ episódios de hipoglicemia. A percentagem de tempo em hipoglicemia foi de $11,8 \pm 15,6$. Foi possível detectar múltiplos episódios de descompensação, designadamente hipoglicemias assintomáticas ou sem sinais de alarme; hipoglicemias nocturnas; mau controlo glicémico persistente, fenómenos de Dawn e de Somogy.

Conclusões: Com a monitorização contínua da glucose adquire-se o perfil glicémico do doente, permitindo determinar padrões de controlo do diabético e controlar o esquema de

administração de insulina, de modo a prevenir as complicações agudas, sobretudo as hipoglicemias nocturnas e sem sinais de alerta.

P20 PROVAS DINÂMICAS DO HOSPITAL DE DIA DE ENDOCRINOLOGIA

Lopes F, Carvalho E, Pimentel I, Maia A, Rodrigues A, Reis C, Cavadinha M, Maia D, Neves C, Carvalho D, Medina JL
Hospital Dia de Endocrinologia; Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Hospital S. João, EPE, Porto

Em 2006, no Hospital de Dia de Endocrinologia do Hospital de S. João foram efectuadas 1893 provas, sendo 1002 (77,2%) em doentes do sexo feminino e 296 (22,8%) em doentes do sexo masculino, e com uma média de idades de $43,35 \pm 14,54$ anos. Foram realizadas as seguintes provas: PTGO – 543; Colheitas horárias (12 horas) para STH – 31; Teste de TRH (200 µg) – 2; Teste de TRH (200 µg) + LHRH (100 µg) – 48; Teste de TRH (200 µg) + LHRH (100 µg) + hipoglicemia insulínica – 28; Teste de frenação com baixa e alta dose de dexametasona – 12; Teste de frenação nocturna com 1 mg de dexametasona – 104; Colheitas às 8 e 16 h para ACTH e cortisol – 191; Teste de CRF (100 µg) – 12; Teste de dexametasona + CRF (100 µg) – 1; Prova de hipoglicemia insulínica – 4; Prova de pentagastrina – 4; Prova de Synacthen® – 78; Prova da sandostatina – 1; Pool (PRL de 20 em 20 min.) – 739; Prova de LHRH – 7; Prova de jejum prolongado – 2; Prova do ortostatismo – 5; Prova da furosemida – 12; Prova do captopril – 8; Prova de sobrecarga salina – 12; Prova do Thyrogen® – 41; Prova da bromocriptina -1; Prova de glucagon – 5; Pesquisa de receptores anómalos da supra-renal – 2. A maioria das provas decorreu sem incidentes, com excepção para o teste de TRH e prova de TRH+LHRH onde os doentes referem de imediato, após administração de TRH endovenoso, náuseas e vertigens que desaparecem após alguns segundos, sem necessidade de intervenção. Na prova de TRH + LHRH + hipoglicemia insulínica, 3 (10,7%) doentes apresentaram sintomas severos de hipoglicemia, tratados com glucose endovenosa. As provas dinâmicas são um instrumento importante para diagnóstico e orientação na área de Endocrinologia.

P21 QUALIDADE DE VIDA EM DOENTES COM DIABETES TIPO 1 TRATADOS COM BOMBA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA

Pereira LM, Neves C, Alves M, Carqueja E, Pereira JP, Arteiro C, Veiga F, Lopes F, Carvalho E, Pimentel I, Tábuas D, Medina JL
Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, H. S. João, EPE. Porto

Introdução: Com o aparecimento de novas técnicas na Medicina actual assim como novas formas de tratamento das doenças crónicas como a diabetes, torna-se imperioso que surjam também novas formas de avaliar precisamente o impacto dessa evolução no fim último desse processo, ou seja, na qualidade de vida (QoL) do doente, e no nosso caso mais precisamente do doente diabético.

Casos Clínicos: Este estudo clínico refere-se à análise da QoL de dois sujeitos do sexo feminino, portadores de diabetes tipo 1, com 19 e 5 anos de evolução, sendo propostos para colocação de bomba de infusão contínua de insulina por terem um mau controlo metabólico.

Métodos: O estudo da QoL baseou-se na aplicação de vários questionários no início do ensino da intervenção da equipa terapêutica, e na repetição da sua aplicação 6 meses depois da colocação da bomba infusora. Os questionários aplicados foram: o ADDQoL (*Audit of Diabetes Dependent Quality of Life*), DHP (*Diabetes Health Profile*), PAIDS (*Problem Areas in Diabetes Survey*), ETBB (*Experience of Treatment Beliefs and Barriers*), BSI (*Brief Symptom Inventory*).

Resultados: Detectaram-se resultados categóricos no que diz respeito ao decréscimo significativo da A1c, diminuindo de 12% para 5% em 6 meses nos 2 doentes. No ADDQoL os doentes obtiveram um resultado de -1.0 e -1.0 na 1ª aplicação e -0.4 e -0.9 na 2ª aplicação; no PAIDS os doentes registaram 30 e 48,7 na 1ª aplicação e 13,7 e 25 na 2ª aplicação; no DHP os resultados foram 23 e 44 na 1ª aplicação e 15 e 19 na 2ª aplicação. Observaram-se também alterações no ETBB que apontaram no sentido favorável do tratamento. No que concerne ao perfil psicológico estes não atingiram, em ambos os casos, valores patológicos expressos no BSI.

Conclusão: Observaram-se resultados positivos respeitante à A1c e ao incremento médio

da QoL das doentes, assim como, do impacto psicológico da diabetes, e nos benefícios relacionados com o novo tratamento.

P22 FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR CLÁSSICOS E EMERGENTES EM FUNÇÃO DO METABOLISMO DA GLICOSE

E. Rodrigues¹, A. Sousa¹, A. Gonçalves², P. Dias², V. Araújo², J. Maciel², JL Medina¹
¹Serviço de Endocrinologia e ²Cardiologia. H. S. João e Faculdade de Medicina do Porto

Objectivos: Avaliar a prevalência de factores de risco cardiovascular, clássicos e emergentes (homocisteína, Lp(a), proteína C reactiva -PCRs), e a sua distribuição de acordo com as alterações do metabolismo da glicose.

Material e Métodos: Estudo prospectivo de doentes internados por síndrome coronária aguda (SCA), estratificados segundo as alterações do metabolismo da glicose. O perfil lipídico foi colhido nas primeiras 24 horas após admissão e nos doentes sem diabetes mellitus (DM) conhecida efectuou-se PTOG ao 4º/5º dia. Avaliou-se a PCRs na admissão (1-2º dia) e em pico (4-5º dia). Os resultados são expressos em % e média±DP e a análise estatística foi efectuada com o programa SPSS.

Resultados: Avaliaram-se 191 doentes, dos quais 63(33%) já tinham diagnóstico de DM mas nos restantes 128 (66%) era desconhecido. Nestes a PTGO permitiu identificar 1 caso de AGJ (1%), 40 de DTG (21%), 22 com DM (12%) e 65 com NTG (33%). Não se verificaram diferenças entre estes grupos quanto à prevalência de colesterol total elevado (>175 mg/dl), HDL baixo, triglicéridos elevados (≥150 mg/dl), Lp(a) elevada, Apo B elevada, homocisteína e níveis de fibrinogénio. Não houve diferença significativa na PCRs na admissão, mas ao 4-5º dia a PCR está mais elevada nos doentes com DM de novo comparativamente aos que têm tolerância à glicose normal.

Conclusões: Nesta população verificou-se uma elevada prevalência de factores de risco cardiovascular (colesterol total e HDL elevados, HDL baixo, triglicéridos elevados, Lp(a) elevada) mas não se verificaram diferenças significativas na sua prevalência quando analisados de acordo com as alterações da glicose.

AGENDA – CONGRESSOS – REUNIÕES CIENTÍFICAS

DESIGNAÇÃO EVENTO	LOCAL	DATA	CONTACTOS INFORMAÇÕES
46 th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology	Helsínquia, Finlândia	27 a 30 de Junho de 2007	Informações: http://www.espe2007.org/
Thyroid Cancer Update Session	Lisboa Portugal	29 de Junho de 2007	Informações: http://www.spedm-tiroide.org/thyca
17 th Annual Meeting of the European Childhood Obesity Group (ECOG)	Atenas Grécia	06 e 07 de Julho de 2007	Informações: http://www.ecog2007.org
32 nd Annual Meeting of the European Thyroid Association (ETA)	Leipzig Alemanha	01 a 15 de Setembro de 2007	Informações: http://www.eta2007.de
43 rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes	Amesterdão, Países Baixos	17 a 21 de Setembro de 2007	Informações: http://www.easd.org/
II Congresso Luso Espanhol de Alimentação, Nutrição e Dietética VI Congresso de Nutrição e Alimentação	Porto, Portugal	27 a 29 de Setembro de 2007	Informações: Associação Portuguesa dos Nutricionistas e Associação Espanhola de Dietistas-Nutricionistas
78 th Annual Meeting of the American Thyroid Association (ATA)	Nova Iorque EUA	04 a 07 de Outubro de 2007	Website: www.thyroid.org
8 th International Workshop on Resistance to Thyroid Hormone and Action	Ponta Delgada Portugal	09 a 11 de Outubro de 2007	Informações: http://www.8thIWRTH.org/indexa.php
7 ^o Congresso da Soc. Portuguesa de Ciências da Nutrição e Alimentação	Porto, Portugal	11 a 13 de Outubro de 2007	Hotel Porto Palácio
VIII Jornadas de Endocrinologia do Minho	Braga Portugal	12 e 13 de Outubro de 2007	Informações: Serviço de Endocrinologia Hospital de S. Marcos
X Congresso de Endocrinologia e Nutrição dos Açores, XI Jornadas de Diabetologia e II Simpósio Satélite	Ponta Delgada Portugal	23 a 26 de Outubro de 2007	Informações: http://www.endodiabnut.org
XIV Jornadas de Endocrinologia e Diabetologia de Coimbra IX Simpósio de Endocrinologia e Diabetes na Gravidez Simpósio Multidisciplinar de Doenças do Comportamento Alimentar III Curso Prático de Diabetes para Enfermeiros 1 ^o Curso Prático de Insulinoterapia Intensiva	Coimbra Portugal	21 a 24 de Novembro de 2007	Informações: Serviço de Endocrinologia · HUC Tel. 239 400 423 e-mail: endodiab@huc.min-saude.pt

NORMAS DE PUBLICAÇÃO PARA AUTORES

A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* aceita para publicação artigos de investigação fundamental, epidemiológica, clínica, sobre administração de serviços de saúde ou sobre educação, bem como artigos de revisão, artigos sobre a prática clínica, relatos de casos clínicos, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento da especialidade de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo ou para a melhoria dos cuidados de saúde prestados aos doentes. Os artigos deverão ser redigidos em português ou inglês, podendo em casos excepcionais ser aceites textos em francês ou castelhano.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expendidas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão de inteira propriedade da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* subscreeve os requisitos constantes das normas de Vancouver (1). Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

A revista publica artigos nas seguintes secções:

1. EDITORIAIS.

Da iniciativa do Editor

2. ESTUDOS ORIGINAIS.

Artigos de investigação no âmbito da **endocrinologia, diabetes e metabolismo**. Não deverão ultrapassar as 12.000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitido o número máximo de 10 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias). Deverão seguir as normas internacionalmente aceites para este tipo de artigos (1). O corpo do artigo deve ser subdividido em: **Introdução, Métodos, Resultados, Discussão**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Deve também incluir um **Resumo** e duas a seis **Palavras-chave**. O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites (2).

A **Introdução** deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, resumir o estado actual do conhecimento sobre ele e referir os motivos que levaram à execução do estudo. Os objectivos e/ou hipóteses formuladas devem ser indicados.

Os **Métodos** deverão referir a configuração, local e tempo de duração de estudo, a população estudada, os métodos de amostragem, as unidades de observação e as variáveis medidas, os métodos de recolha de dados, bem como critérios, instrumentos, métodos, aparelhos e técnicas utilizados. A metodologia estatística usada deve ser indicada. No caso particular de estudos de avaliação de qualidade, devem ser indicados a dimensão estudada, o tipo de cuidados, a unidade de estudo e a população estudada, relação temporal, o tipo de dados, o avaliador e os critérios e padrão de qualidade aceites.

Os **Resultados** deverão ser apresentados de forma clara usando textos e ilustrações (figuras ou quadros), apresentar as figuras com algarismos árabes e os quadros com numeração romana, pela ordem da sua primeira citação no texto. O texto não deve repetir dados incluídos em ilustrações, limitando-se nesse caso a realçar ou resumir os seus aspectos mais importantes.

A **Discussão** deverá salientar aspectos novos ou importantes do estudo e apresentar apenas as conclusões justificadas pelos resultados. Poderão ser comentadas limitações ou vieses importantes do estudo. Sempre que possível deverão ser feitas comparações com estudos idênticos realizados por outros autores. Podem ser sugeridas novas hipóteses de trabalho. Não devem ser feitas afirmações não baseadas no estudo efectuado, nem alusões a trabalhos incompletos ou não publicados.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver)(1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela

ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionais e aceites (1).

O **Resumo** deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: **Objectivos, Tipo de estudo, Local, População, Métodos, Resultados e Conclusões**. Não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave**.

3. ARTIGOS BREVES

Textos de pequena dimensão (como, por exemplo, estudos originais curtos ou de divulgação de resultados preliminares, apontamentos sobre casos clínicos, pequenos estudos de séries). Não deverão ultrapassar as 5.000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitido o número máximo de 2 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Devem incluir um **Resumo estruturado** semelhante ao descrito para os Estudos Originais e 2 a 6 **Palavras-chave**.

4. REVISÕES

Estudo de revisão bibliográfica ou trabalhos de síntese ou actualização clínicas, que possam constituir instrumentos auxiliares de actualização e de aperfeiçoamento da prática clínica.

Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 12 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Os artigos devem ser subdivididos em: **Introdução, Métodos, o Corpo da revisão** propriamente dito, **Conclusões, Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Devem também incluir um **Resumo** e 2 a 6 **Palavras-chave**.

A **Introdução** deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade.

A pergunta e o objectivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados.

Os **Métodos** deverão referir, fundamentando, a metodologia usada para efectuar o processo de revisão. Devem nomeadamente ser indicados o tópico em revisão, as várias definições (por exemplo, critérios de diagnóstico), processos utilizados para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa) e processos e critérios usados para a selecção de fontes documentais (incluindo de toda a bibliografia relevante, exclusão de artigos de má qualidade).

O **Corpo da revisão** deve ser constituído por uma apresentação do conteúdo da revisão propriamente dito, feito de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Deve incluir elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspectivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos).

As **Conclusões** devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspectos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspectivas futuras.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver) (1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e

Metabolismo é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as Referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionalmente aceites (1).

O **Resumo** deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais, e realçar aspectos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: **Objectivos, Métodos e Conclusões**. Não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave**.

5. PRÁTICA CLÍNICA

Trabalhos descritivos de experiências ou projectos considerados relevantes para a prática clínica diária. Não deverão ultrapassar as 8.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 4 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Devem incluir um **Resumo** que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave**.

6. FORMAÇÃO

Relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação médica pré e pós-graduada no contexto dos cuidados de saúde na área de endocrinologia, diabetes e metabolismo. Não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 6 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Devem incluir um **Resumo** que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave**.

7. RELATOS DE CASOS CLÍNICOS

Textos descritivos de casos clínicos. Não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 8 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Os artigos devem ser subdivididos em: **Introdução, Descrição do caso, Comentário, Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Devem também incluir um **Resumo** e 2 a 6 **Palavras-chave**.

A **Introdução** deve ser sintética, apresentando o problema em questão e referindo os motivos que levaram à apresentação do caso clínico.

A **Descrição do caso** deve ser constituída por uma apresentação do caso clínico propriamente dito, feito de forma estruturada e com recurso a subtítulos, se necessário.

O **Comentário** deverá chamar a atenção para os aspectos práticos relevantes e incluir uma breve revisão teórica final.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver) (1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as Referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionalmente aceites (1).

O **Resumo** não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave**.

8. OPINIÃO E DEBATE

Textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a prática clínica em cuidados de saúde primários. Não deverão ultrapassar as 4.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços. Devem incluir um **Resumo** que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave**.

9. DOCUMENTOS

Declarações, recomendações ou outros documentos de âmbito nacional ou internacional que sejam relevantes para a endocrinologia, diabetes e metabolismo.

10. CARTAS AO DIRECTOR

Comentários a artigos publicados previamente na revista ou notas breves sobre experiências relevantes

NORMAS DE PUBLICAÇÃO PARA AUTORES

na prática diária. Não deverão ultrapassar as 3.500 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 1 ilustração (quadro, figura ou fotografia).

OUTRAS SECÇÕES

Leituras, Agenda, etc..

PREPARAÇÃO DOS ARTIGOS

Os artigos devem ser dactilografados a 2 espaços em qualquer processador de texto e gravados em formato texto (ASCII). O formato das páginas deve ser A4 (210 x297mm) e as suas margens de, pelo menos, 25 mm de ambos os lados. As páginas devem ser numeradas.

PRIMEIRA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas 2 nomes ou 3 nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

SEGUNDA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax e endereço do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome e endereço do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

TERCEIRA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. Título do artigo.
2. Um resumo que não deve ultrapassar as 300 palavras. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.
3. De 2 até 6 palavras-chave ou curtas frases usando de preferência termos da lista de descritores médicos (MeSH) do Index Medicus, da lista de palavras-chave do FAMILI (2), dos descritores em ciências da saúde (DeCS) da BIREME (3) ou dos descritores da Base Nacional de Dados Bibliográficos PORBASE (Índice de Assuntos).

PÁGINAS SEGUINTE

As páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivida começar no início de uma página.

Primeira página a seguir ao texto

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

Primeira página a seguir a Referências Bibliográficas

Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

PÁGINAS SEGUINTE

Deverão incluir as ilustrações. Estas devem ser enviadas cada uma em sua folha com indicação do respectivo número (algarismo árabe ou numeração romana). Os quadros, com numeração romana, deverão sempre incluir um título curto e ser dactilografados a 2 espaços, sem recurso a linhas de separação horizontais ou verticais no seu interior (excepção feita a linhas de separação de títulos, subtítulos e notas de rodapé). Poderão incluir em rodapé notas explicativas consideradas necessárias e assinaladas utilizando os símbolos indicados nas normas de Vancouver (1).

Gráficos, diagramas e gravuras (**figuras**) deverão ser apresentados com qualidade que permita a sua reprodução directa e numerados com algarismos árabes. As fotografias em suporte de papel ou filme (diapositivos) deverão ter boa qualidade e ser devidamente identificados (algarismos árabes) com etiqueta autocolante no verso ou na margem. No caso de se tratar de fotografias de pessoas ou de fotografias já publicadas, proceder de acordo com as normas de Vancouver (1). Fotografias e diapositivos deverão ser enviados em separado.

ÚLTIMA PÁGINA

Deverá incluir apenas as legendas para as ilustrações, dactilografadas a 2 espaços e identificadas com o al-

garismo árabe ou o número romano correspondentes à numeração da ilustração.

Envio dos Artigos

Utilizar e preencher a lista de verificação anexa antes do envio dos artigos.

Devem ser enviados por **correio postal** para:

Director da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo,

Ou por **correio electrónico** para:

1. O original do artigo incluindo ilustrações, gravado em disquete de computador (formato ASCII) ou em ficheiro(s) anexo(s) a mensagem de correio electrónico.
2. Carta assinada por todos os autores com pedido de publicação, indicando em que secção da revista se propõe a publicação.
3. Declaração, assinada por todos os autores, de acordo com o modelo anexo.
4. Cópias de quaisquer autorizações para reproduzir material já publicado, para utilizar figuras ou relatar informação pessoal sensível de pessoas identificáveis ou para citar os nomes de pessoas a quem se agradecem os contributos.
5. Lista de verificação anexa, devidamente preenchida.

TRATAMENTO EDITORIAL

Os textos recebidos são identificados por um número comunicado aos autores, que devem referi-lo em toda a correspondência com a revista. São em seguida apreciados por elementos do Conselho Editorial e do Conselho Científico e por um grupo de Revisores, sem que estes tenham conhecimento da identidade dos autores. Os artigos poderão ser aceites sem modificação, recusados ou aceites apenas após correcções ou modificações propostas aos autores e por estes efectuadas. Neste caso, as modificações sugeridas deverão ser realizadas pelos autores no prazo indicado. O teor das alterações será sempre comunicado aos autores. Alterações ao manuscrito original poderão ser efectuadas com o acordo dos autores. Independentemente da decisão sobre a publicação do artigo, apenas serão devolvidos, a pedido dos autores, fotografias ou diapositivos, pelo que se aconselha aos autores a conservação de uma cópia do ficheiro ou disquete enviados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas. Rev Port Clin Geral 1991;8:82-9
2. WONCA. Key words in Family Medicine (A Thesaurus). FAMILI 1989;10:XI-XVIII.
3. BIREME. Descritores em ciências da saúde (DeCS). São Paulo: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, 1988.

ANEXO

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do artigo junto, com o título _____

do qual sou autor (ou co-autor). Declaro ainda que o presente artigo é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem foi proposto simultaneamente para publicação em outras revistas ou jornais. Declaro também que os requisitos sobre autoria definidos nas normas de Vancouver foram respeitados, bem como que li e concordo inteiramente com o conteúdo do presente artigo.

Data _____

Assinatura(s) _____

Lista de Verificação para Preparação de Artigos para a Revista Portuguesa de Clínica Geral

PRIMEIRA PÁGINA

- O título é conciso, breve e suficientemente informativo.
- Os nomes dos autores estão correctos e são os 2/3 nomes usados habitualmente na Clínica ou nas actividades científicas.

- Estão indicados os graus ou títulos dos autores.

- Estão indicados os locais, instituições ou serviços aos quais os autores estão ligados.

SEGUNDA PÁGINA

- Está indicado o nome, telefone/fax e endereço do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.

- Está indicado o nome e endereço do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

TERCEIRA PÁGINA

- Está indicado o título do artigo.

- O Resumo segue as normas da revista para o tipo de artigo em questão.

- Estão indicadas duas a seis palavras-chave adequadas.

PÁGINAS SEGUINTE

- O texto do artigo segue as normas da revista e não excede os limites previstos.

- O texto está correctamente dactilografado a 2 espaços, sem rasuras.

- Cada uma das secções do artigo começa no início de uma página.

- As referências bibliográficas estão correctamente assinaladas e numeradas ao longo do texto.

- As ilustrações estão devidamente assinaladas no texto e numeradas pela ordem por que são mencionadas.

- As figuras estão numeradas com algarismos árabes e os quadros com numeração romana.

PRIMEIRA PÁGINA A SEGUIR AO TEXTO

(REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS)

- As referências bibliográficas estão devidamente assinaladas no texto.

- Os documentos referenciados foram cuidadosamente verificados e estão listados de acordo com as normas de Vancouver.

PRIMEIRA PÁGINA A SEGUIR A REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(AGRADECIMENTOS QUANDO EXISTEM)

- Respeitam rigorosamente as normas internacionalmente aceites, existindo nomeadamente as autorizações para citar os nomes de pessoas a quem se agradecem os contributos.

ILUSTRAÇÕES

- Todos os quadros estão dactilografados a dois espaços, numerados e têm título adequado.

- Não existem linhas de separação horizontais ou verticais no interior dos quadros, com excepção das linhas de separação de títulos, subtítulos e notas de rodapé.

- Todas as restantes ilustrações estão numeradas e identificadas.

- Todas as ilustrações têm qualidade que permita a sua reprodução directa.

- Cada ilustração está devidamente assinalada no texto e é apresentada em separado.

- Fotografias ou diapositivos estão devidamente identificados (algarismos árabes) com etiqueta autocolante no verso ou na margem.

ÚLTIMA PÁGINA

- As legendas para as ilustrações estão dactilografadas a dois espaços e identificadas com o correspondente algarismo árabe ou número romano.

PEDIDO DE PUBLICAÇÃO

- É enviada disquete gravada em formato ASCII, ou ficheiro anexo a mensagem de correio electrónico, com o original do texto (incluindo ilustrações).

- A carta de pedido de publicação está assinada por todos os autores e é enviada por correio postal.

- Uma declaração de teor igual ou idêntico ao apresentado na Declaração modelo anexa às Normas da revista está assinada por todos os autores e é enviada por correio postal.

- São enviados por correio postal os originais de fotografias em suporte de papel ou filme (diapositivos).

- Estão prontas cópias de todas as autorizações necessárias para a publicação e são enviadas por correio postal.

- Está preenchida e é enviada por correio postal esta lista de verificação.

- Todo o conjunto de documentos está dirigido ao Director da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo,